

# **Totalsynthesen von (+)-Elevenol, (+)-Przewalskin und (+)-Nivetetracyclat A**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

M. Sc.

**Michel Blitz**

geb. Fischer

aus Groß-Umstadt

Marburg/Lahn 2019

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2015 bis Januar 2019 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

(Hochschulkennziffer 1180)

als Dissertation angenommen am: 13.02.2019

Erstgutachter: Prof. Dr. U. Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. E. Meggers

Eingereicht am: 21.01.2019

Tag der mündlichen Prüfung: 01.03.2019

**Michel Blitz**

**Wissenschaftlicher Werdegang**

04/2015-01/2019	Promotionsstudium, Philipps-Universität Marburg Arbeitsgruppe Prof. Dr. Ulrich Koert
10/2012-03/2015	Masterstudium Chemie, Philipps-Universität Marburg Masterarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ulrich Koert
10/2009-09/2012	Bachelorstudium Chemie, Philipps-Universität Marburg Bachelorarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Armin Geyer
06/2009	Abitur Max-Planck-Gymnasium, Groß-Umstadt

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert:

M. Fischer, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5692-5695.

M. Fischer, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2018**, 20, 4158-4158.

M. Blitz, R. C. Heinze, K. Harms, U. Koert, *Org. Lett.* **2019**, ASAP.

Meiner Mutter gewidmet

## **Danksagung**

Als erstes möchte ich mich bei Prof. Dr. U. Koert für die herausfordernden und spannenden Themen meiner Dissertation bedanken. Die Arbeitsbedingungen, unter denen ich diese Arbeit angefertigt habe, waren, wie die Betreuung exzellent. Des Weiteren möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, meine Forschungsergebnisse auf verschiedenen Konferenzen vorstellen zu dürfen. Besonders möchte ich auch für die Unterstützung in einer schwierigen privaten Zeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. E. Meggers danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei Prof. R. W. Hoffmann möchte ich mich für die immer offene Tür und die damit verbundenen fachlichen wie privaten Gesprächen bedanken.

Martina Pfeiffer danke ich zum einen für die enorme organisatorische Unterstützung und stetige Hilfsbereitschaft während meiner Promotion und zum anderen für die vielen persönlichen Gespräche die eine passende Abwechslung im Laboralltag darstellten.

Allen Serviceabteilungen am Fachbereich Chemie gilt mein Dank für die erstklassigen Analysen meiner Proben. Besonders bedanke ich mich bei der NMR-Abteilung, die auch aus einem Milligramm Substanz noch publikations würdige Spektren messen konnte.

Marcus Müller und Ute Düregger danke ich für die Zusammenarbeit und Unterstützung bei den Synthesen der Naturstoffe.

Ein besonderer Dank gilt meinem Box-Nachbar und guten Freund Peter Sušnik, der mich während meines gesamten Studiums begleitet hat und mir in zahlreichen Problemen immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Paul Fischer danke ich für die fachliche Unterstützung während meines letzten Jahres und für die stets gute Stimmung im Labor, auch wenn unser Musikgeschmack nicht immer derselbe war.

Bei Frederic Wagner bedanke ich mich für die Zeit, die wir zusammen im Labor verbracht haben. Sie war geprägt von vielen sehr guten Gesprächen und einer sehr ausgelassenen Stimmung.

Oliver Czech danke ich für die Ausflüge auf zwei Rädern außerhalb der Uni, bei denen es sich mal nicht um Chemie gedreht hat und für die Verschnaufpausen im Arbeitsalltag mit einer Tasse Espresso.

Christian Müller danke ich für die Zeit, die er sich genommen hat, um mit mir über meine Ergebnisse zu diskutieren und für seine Tips für die Synthesen.

Bei den aktiven Mitgliedern des Arbeitskreises Jannick Meinecke, Philipp Hofmann, Theodor Peez, Matthias Tripp, Lukas Zygalski, Christoph Middel, Juliane Gaß, Eric Kerste und Paul Nikodemiak bedanke ich mich für die enorme Hilfsbereitschaft, die konstruktiven und fachlichen Gespräche, die sehr gute Arbeitsatmosphäre, sowie für die zahlreichen Aktivitäten außerhalb der Uni.

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Vertiefungsstudenten Andre Schmiegel, Matthias Tripp, Stefan Gerstenecker, Steffen Skowaisa, Paul Fischer, Lifang Zhao, Lukas Imberg und Arian Reinecke für die synthetische Unterstützung und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Meinen Eltern danke ich für die immer dagewesene Unterstützung während dieser Arbeit und dafür, dass sie mir dieses Studium ermöglicht haben. Besonders möchte ich mich bei meinen beiden Brüdern Björn und Erik bedanken, mit denen ich fernab der Chemie wertvolle Zeit verbracht habe und so den Kopf freibekommen konnte.

Der größte Dank gilt meiner Frau Verena die mich immer wieder aufgebaut hat, wenn es mal wieder nicht im Labor lief und für die wunderbare Zeit, die ich mit ihr in den letzten 12 Jahren verbringen durfte.

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celcius	d.r.	diastereomeric ratio
Å	Ångström	EC	effective concentration
Abb.	Abbildung	ee	enantiomeric excess
Ac	Acetyl	eq	equivalent
AIBN	Azobis( <i>isobutyl</i> nitril)	ESI	Elektrospray Ionisierung
Ar	Aryl	et al.	et alii, et aliae, lat. und andere
BINOL	1,1'-Bi-2-naphtol		
Bu	Butyl	Et	Ethyl
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat	EtOAc	Ethylacetat
CBS	COREY-BAKSHI-SHIBATA	EtSH	Ethanthiol
CSA	Campher-10-sulfonsäure	g	Gramm
calc.	calculated	h	Stunde
CoA	Coenzym A	HCV	Hepatitis C Virus
COSY	correlation spectroscopy	HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
Cy	Cyclohexyl	HMDS	Hexamethyldisilazan
dba	Dibenzylidenaceton	HPLC	high perfomance liquid chromatography,
DC	Dünnschicht chromatographie	HRMS	high resolution mass spectroscopy
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	HSQC	heteronuclear single quantum coherence
DET	Diethyltartrat	IC	inhibitory concentration
DHP	Dihydropyran	IR	Infrarotspektroskopie
dia	diastereotop	<i>J</i>	Kopplungskonstante
DIPCl	B-Chlordiisopino campheylboran	Kat.	Katalysator
DIBAH	Di <i>isobutyl</i> aluminumhydrid	L	Liter
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	LAH	Lithiumaluminumhydrid
DMF	Dimethylformamid	lat.	lateinisch
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan	LDA	Lithiumdi <i>isopropyl</i> amin
DMSO	Dimethylsulfoxid	M	Molar
DPEN	1,2-Diphenylethylen- 1,2-diamin		

## Abkürzungsverzeichnis

m.p.	melting point	RT, rt	Raumtemperatur, room temperature
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure		
Me	Methyl	TBA	Tetra- <i>n</i> -butylammonium
MeCN	Acetonitril	TBD	1,5,7-Triaza bicyclo[4.4.0]dec-5-en
min	Minute		
MOM	Methoxymethyl	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
MS	Molsieb	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -Butylether	TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	TCDI	1,1'-Thiocarbonyl diimidazol
NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben		
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethyl piperidinyloxyl
NMR	nuclear magnetic resonance		
NOESY	nuclear OVERHAUSER enhancement and exchange spectroscopy	Tf	Trilfat
		TFA	Trifluoressigsäure
PG	protecting group	TFAA	Trifluoessigsäureanhydrid
Ph	Phenyl	THF	Tetrahydrofuran
PIDA	Diacetoxiodbenzol	TI	therapeutische Index
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl	TIPS	Triisopropylsilyl
PPTS	Pyridinium- ( <i>p</i> -toluolsulfonat)	TLC	thin layer chromatography
<i>i</i> PrOH	<i>iso</i> -Propanol	TMEDA	Tetramethylethylendiamin
Pyr	Pyridin	TMS	Trimethylsilyl
quant.	quantitativ	Tol	Toluol
R <sub>f</sub>	Retention Faktor	Ts	Tosyl
ROESY	rotating-frame nuclear OVERHAUSER effect correlation spectroscopy	u	atomare Masse



## **Inhaltsverzeichnis**

A.	Einleitung	1
A.1	Naturstoffsynthese	1
B.	Elevenol & Przewalskin	4
B.1	Einleitung – Elevenol	4
B.2	Zielsetzung – Elevenol	10
B.3	Retrosynthetische Analyse – Elevenol	11
B.4	Synthesedurchführung – Elevenol	15
B.5	Zusammenfassung – Elevenol	47
B.6	Summary – Elevenol	51
C.	Nivetetracyclat A	55
C.1	Einleitung - Nivetetracyclat A	55
C.2	Zielsetzung - Nivetetracyclat A	65
C.3	Retrosynthetische Analyse – Nivetetracyclat A	66
C.4	Synthesedurchführung - Nivetetracyclat A	68
C.5	Nivetetracyclat B	94
C.6	Zusammenfassung– Nivetetracyclat	97
C.7	Summary – Nivetetracyclat	101
D.	Experimenteller Teil	105
D.1	Experimenteller Teil - Allgemeine Informationen	105
D.2	Experimenteller Teil - Elevenol	109
D.3	Experimenteller Teil - Przewalskin	137
D.4	Experimenteller Teil - Nivetetracyclat A	141
D.5	Experimenteller Teil - Nivetetracyclat B	181
D.6	Kristallographische Daten	187
E.	Literatur	189

## A. Einleitung

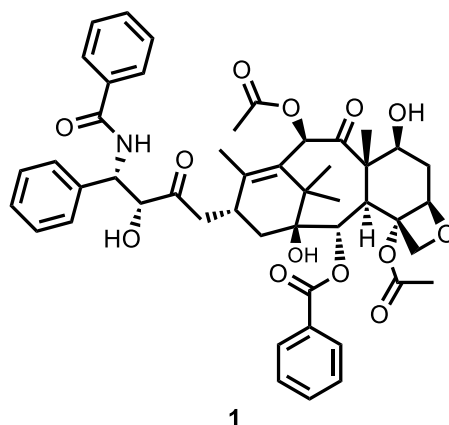
### A.1 Naturstoffsynthese

Was ist Naturstoffsynthese? Und warum beschäftigt sich ein ganzes Feld der chemischen Forschung mit dem Versuch bereits in der Natur vorkommende Moleküle auf synthetischem Wege zu erzeugen? Dazu hat sich Prof. A. Fredga in seiner Laudatio im Rahmen des Nobelpreises, an den wohl wichtigsten Naturstoffsynthetiker R. B. Woodward im Jahre 1965 wie folgt geäußert:

*„In unserer Zeit erregt die Chemie der Naturstoffe ein sehr lebhaftes Interesse. Ständig werden neue, mehr oder weniger komplizierte, mehr oder weniger nützliche Substanzen entdeckt und untersucht. [...] Bei der Untersuchung einer komplexen Verbindung stellt sich dem Forscher früher oder später das Problem der Synthese, also der Herstellung der Substanz durch chemische Methoden. Dabei kann er verschiedene Gründe haben: Vielleicht möchte er die Richtigkeit der von ihm bestimmten Struktur prüfen. Vielleicht möchte er unser Wissen über die Reaktionen und die chemischen Eigenschaften der Verbindung vergrößern. Wenn die Substanz praktische Bedeutung hat, könnte er hoffen, dass die synthetische Verbindung billiger oder leichter zugänglich ist als der Naturstoff. Außerdem kann es wünschenswert sein, einige Bereiche der Molekülstruktur zu verändern. [...] Die Synthese eines komplizierten Moleküls ist allerdings eine sehr schwierige Aufgabe; jede Gruppe, jedes Atom muss in der richtigen Position angebracht werden - und das ist durchaus wörtlich zu verstehen. Manchmal wird gesagt, dass die organische Synthese gleichzeitig eine exakte Wissenschaft und eine schöne Kunst ist.“<sup>[1]</sup>*

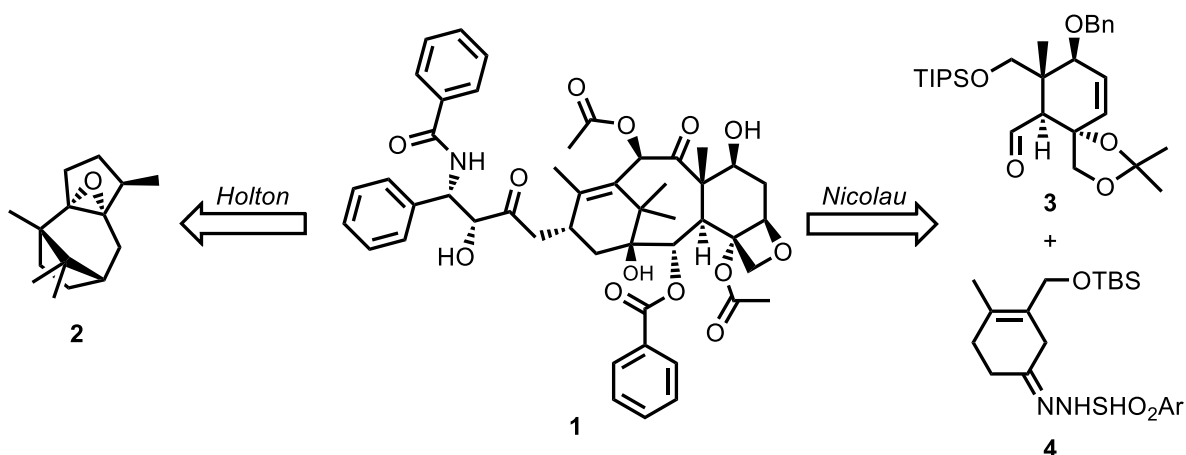
53 Jahre später hat sich die grundlegende Ausrichtung im Feld der Naturstoffsynthese nicht merklich verändert.<sup>[2]</sup> Auch wenn es heute nicht mehr in erster Linie um die strukturelle Aufklärung der Verbindungen geht, da diese sehr genau anhand von diversen spektroskopischen Methoden aufgeklärt werden können, wird die aktuelle Naturstoffsynthese unter den gleichen Gesichtspunkten wie damals durchgeführt. Der Fokus wird jedoch primär auf die Entwicklung neuer Methoden gelegt, die es ermöglichen, immer komplexere Strukturmodelle aufzubauen.

Ein besonders bemerkenswertes Beispiel in diesem Gebiet ist die Totalsynthese von Taxol® (Palitaxel, **1**, Abbildung 1).



**Abbildung 1** – Struktur von Taxol (**1**).

Taxol® (**1**) wurde erstmals 1971 aus der Rinde der pazifischen Eibe isoliert.<sup>[3]</sup> Es wird mittlerweile als Chemotherapie gegen eine Vielzahl von verschiedenen Krebsarten eingesetzt.<sup>[4]</sup> Allerdings ist die Isolierung aus der Rinde sehr aufwendig und es können nur 0.02-0.04 Massenprozent Taxol® (**1**) isoliert werden.<sup>[5]</sup> Auf Grund dieser geringen Verfügbarkeit war die synthetische Herstellung von Taxol® (**1**) von großer Bedeutung und es wurden viele semi-synthetische Synthesen dazu publiziert.<sup>[6]</sup> Allerdings dauerte es über 20 Jahre bis 1994 die ersten Totalsynthesen von Taxol® (**1**) entwickelt wurden. Die Gruppen von HOLTON *et al.* und NICOLAOU *et al.* veröffentlichten fast gleichzeitig ihre Synthesen.<sup>[7-9]</sup> Dabei wurde bei HOLTON *et al.* Taxol® (**1**) in einer linearen Sequenz über 46 Stufen, ausgehend von Epoxid **2** aufgebaut, während NICOLAOU *et al.* einen konvergenten Ansatz ausgehend von den Bausteinen **3** und **4** verfolgte (Schema 1).



**Schema 1** – Retrosynthetische Ansätze zum Aufbau von Taxol® (**1**) nach HOLTON und NICOLAOU.<sup>[7-9]</sup>

Nach diesen Arbeiten sind noch weitere Totalsynthesen veröffentlicht worden.<sup>[10]</sup> Das Ziel all dieser Ansätze war es nicht einen kommerziellen totalsynthetischen Zugang zu Taxol<sup>®</sup> (**1**) zu entwickeln, da hierfür alle Synthesen zu lang und zu komplex sind. Vielmehr ging es darum zu zeigen, dass es durch enormes chemisches Geschick und die Anwendung bereits bekannter bzw. durch die Entwicklung neuer Reaktionen möglich wurde, einen so komplexen Naturstoff totalsynthetisch aufzubauen. Die genannten Synthesen sind ein gutes Beispiel dafür wie sich die Naturstoffsynthese im Laufe der Zeit weiterentwickelt hat, da zu Zeiten von WOODWARD solch eine Synthesen nicht möglich gewesen wäre.

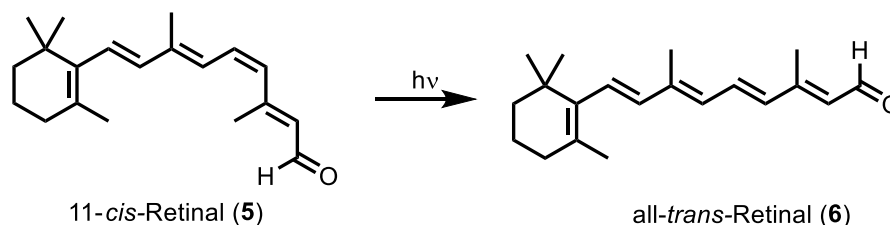
In dieser Arbeit werden die Totalsynthesen von drei Naturstoffen beschrieben, die zwar von der strukturellen Komplexität nicht an Taxol<sup>®</sup> heran reichen, aber die durch die Weiterentwicklung bereits etablierter Methoden und deren Anwendung in einem neuen chemischen Kontext möglichst effizient und konvergent aufgebaut werden.

## B. Elevenol & Przewalskin

### B.1 Einleitung – Elevenol

#### B.1.1 Diterpene

Diterpene sind eine Naturstoffklasse, dessen Vertreter aus vier Isopren- bzw. zwei Terpen-Molekülen aufgebaut sind und somit ein Grundgerüst aus zwanzig Kohlenstoff-Atomen aufweisen. Ein bekannter Vertreter dieser Klasse ist das 11-*cis*-Retinal (**5**), welches im Auge gekoppelte an ein Protein unter Lichtabsorption zu dem all-*trans*-Konformer **6** isomerisiert und damit eine Signalkaskade in den Stäbchen-Zellen auslöst (Schema 2). Die Signalkaskade wird vom Gehirn als Sehreiz wahrgenommen.<sup>[11]</sup>

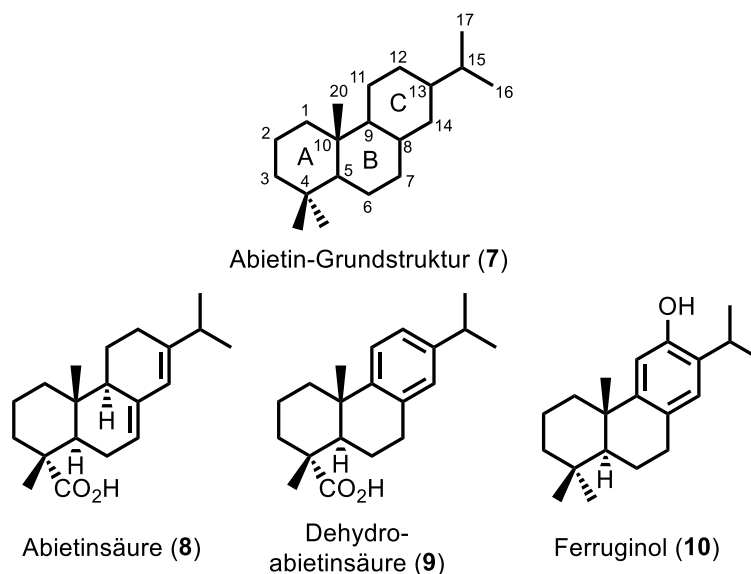


**Schema 2** – Licht induzierte Isomerisierung von 11-*cis*-Retinal (**5**) zu der all-*trans*-Form **6**.<sup>[11]</sup>

Auf Grund der großen Anzahl von über 3000 Diterpen-Molekülen, wird die Stoffklasse nach der Anzahl an Ringen im Molekül unterteilt.<sup>[12]</sup>

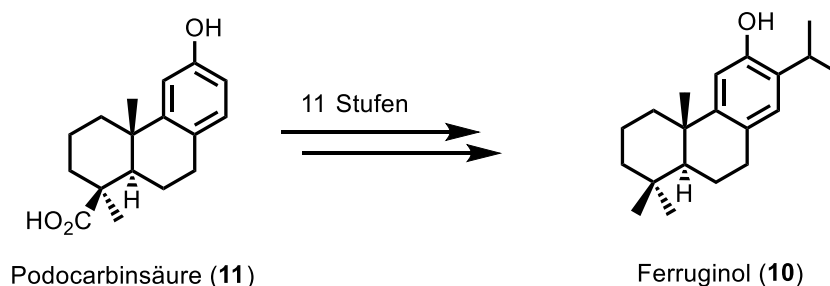
#### B.1.2 Abietine

Abietine zeichnen sich strukturell durch ein tricyclisches Grundgerüst **7** aus, in dem drei Sechsringe anelliert sind. Dabei handelt es sich bei dem C-Ring oft um einen aromatischen Ring, der an der C-13 Position mit einer charakteristischen Isopropyl-Gruppe substituiert ist. Sie sind Bestandteile von Baumharzen und besitzen eine Vielzahl von verschiedenen Bioaktivitäten. Zu den wichtigsten Abietinen zählen Abietinsäure (**8**), Dihydroabietinsäure (**9**) und Ferruginol (**10**) (Abbildung 2).<sup>[13]</sup>



**Abbildung 2** – Abietin-Grundstruktur **7** und die Strukturen von Abietinsäure (**8**), Dihydroabietinsäure (**9**) und Ferruginol (**10**).

Ferruginol (**10**) wurde 1939 aus dem Harz des Miro-Baumes in Neuseeland isoliert.<sup>[14]</sup> Es zeigte eine breite Bioaktivität gegenüber verschiedenen Stoffwechselprozessen. So ist es zum Beispiel als Antioxidant<sup>[15]</sup>, als Wirkstoff gegen Malaria<sup>[16]</sup> und Prostatakrebs<sup>[17]</sup>, und als Cholestrin-Inhibitor wirksam.<sup>[18]</sup> Schon kurz nach der Isolierung wurde der Versuch unternommen einen chemischen Zugang zu Ferruginol (**10**) zu entwickeln. So publizierten CAMPBELL und TODD die erste Synthese bereits 1942.<sup>[19]</sup> Allerdings handelt es sich dabei um eine Partialsynthese ausgehend von der Podocarbinsäure (**11**) (Schema 3).

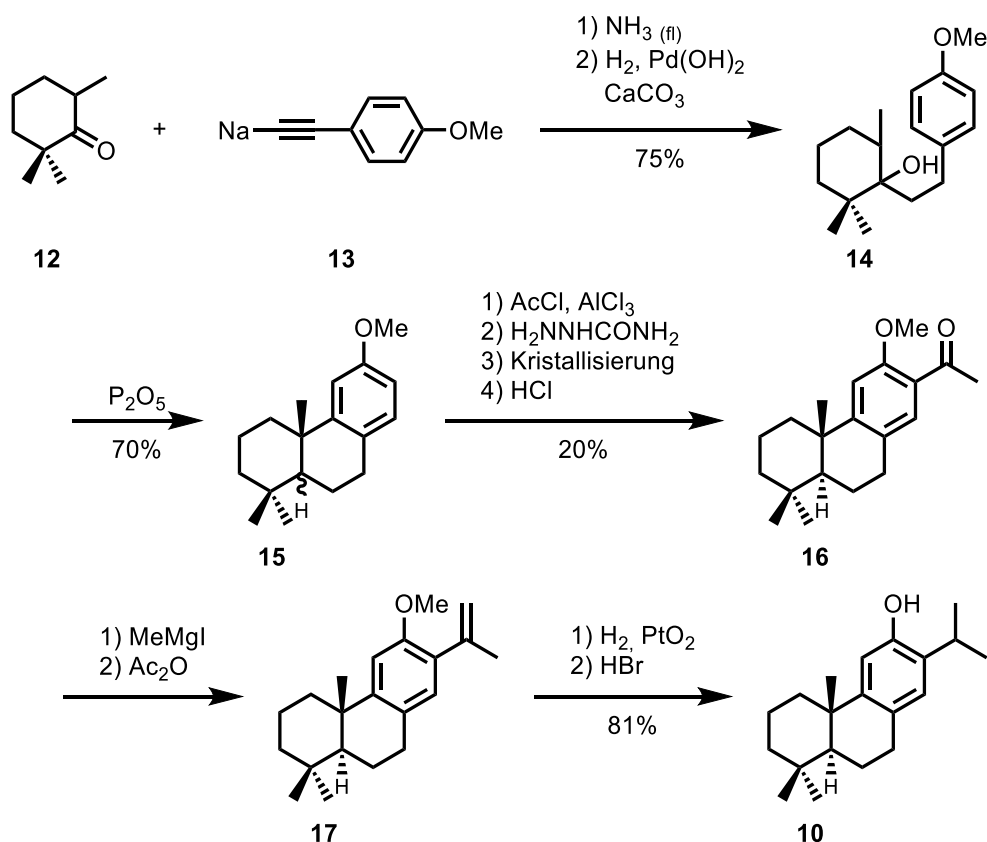


**Schema 3** – Partialsynthese von Ferruginol (**10**) ausgehend von der Podocarbinsäure (**11**).<sup>[19]</sup>

Neben weiteren Partialsynthesen<sup>[20]</sup> wurde von KING *et al.* 1957 die erste racemische Totalsynthese von Ferruginol (**10**) beschrieben.<sup>[21]</sup> Ausgehend von Cyclohexanon **12** wurde dann das Natriumacetylid **13** in flüssigem Ammoniak addiert, gefolgt von einer Hydrierung zum Alkohol **14**. Die Cyclisierung erfolgt unter Dehydratisierung mittels Phosphorpentoxid zu

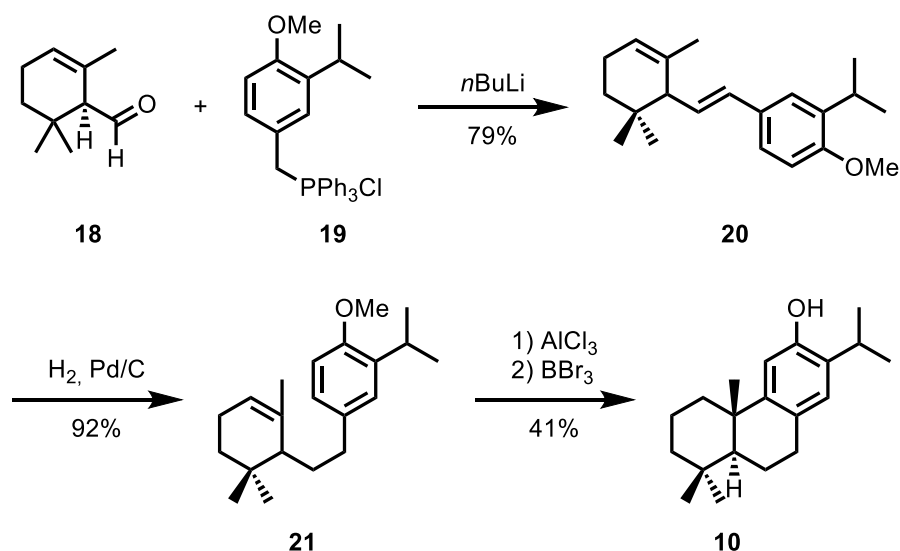
einem *cis/trans*-Gemisch an C5 und C10 des Tricyclus **15**, welches in einer FRIEDEL-CRAFTS Acylierung in das Keton **16** überführt wurde.

Durch die Umwandlung in das entsprechende Semicarbazol konnten die Isomere durch Kristallisation getrennt werden. Anschließende Hydrolyse liefert das *trans*-Keton **16**. In einer zwei stufigen Synthesesequenz wurde die Keto-Gruppe in eine terminale Doppelbindung zu Molekül **17** überführt. Abschließende Hydrierung und Entschützung der Methoxy-Gruppe führte in einer Gesamtausbeute von 6.8 % über 11 Stufen zum racemischen Ferruginol (**10**) (Schema 4).



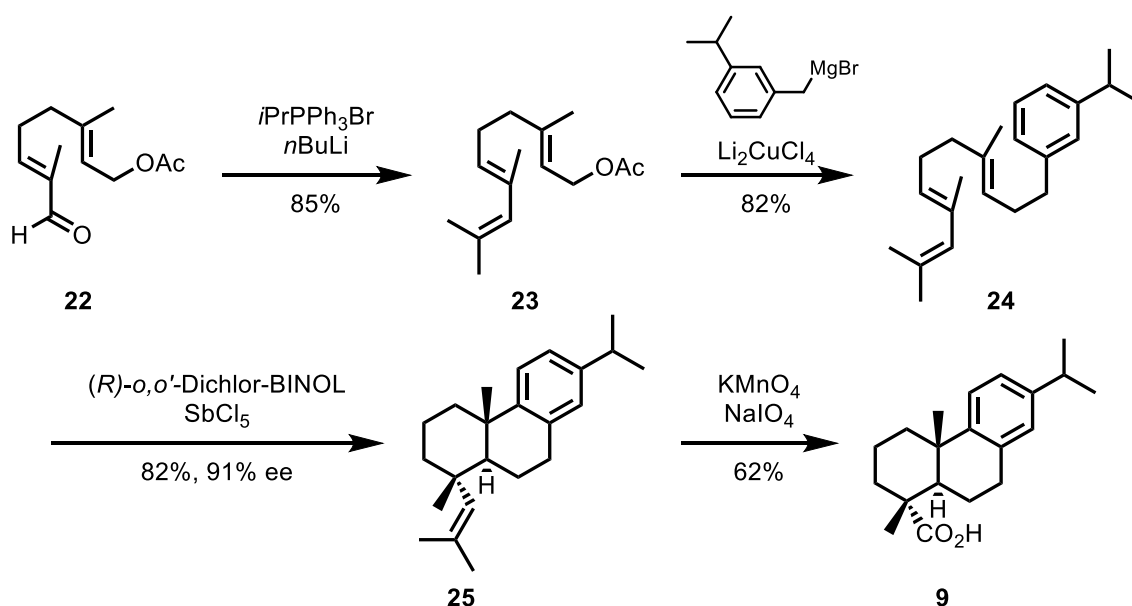
**Schema 4** – Totalsynthese von Ferruginol (**10**) nach KING *et al.*<sup>[21]</sup>

Die erste enantiomerenreine Totalsynthese von Ferruginol gelang MATSUMOTO *et al.* in nur vier Stufen ausgehend von (–)- $\alpha$ -Cylcocital (**18**).<sup>[22]</sup> Dieses wurde im ersten Schritt mit dem Ylid **19** in einer WITTIG Reaktion zu dem Dien **20** umgesetzt, welches chemoselektiv zu **21** hydriert werden konnte. Abschließend wurde **21** in einer FRIEDEL-CRAFTS Alkylierung zu cyclisiert. Dabei wurde allerdings nur ein *trans* zu *cis* Verhältnis von 1:1 erhalten. In der letzten Stufe wurde die Methyl-Gruppe des *trans*-Isomers abgespalten und Ferruginol (**10**) in einer Gesamtausbeute von 30% erhalten (Schema 5).



**Schema 5** – Enantioselective Totalsynthese von Ferruginol (**10**).<sup>[22]</sup>

Neben Ferruginol wurde sich auch intensiv mit der Synthese von Dehydroabietinsäure (**9**) beschäftigt, da auch dieses Abietin diverse Bioaktivitäten zeigte.<sup>[23]</sup> Es wurden dazu eine Vielzahl von Partial- und Totalsynthesen veröffentlicht.<sup>[24]</sup> Eine besonders kurze und elegante Totalsynthese von Dehydroabietinsäure (**9**) gelang COREY *et al.* im Jahre 2014.<sup>[25]</sup> So war es ihnen möglich in nur 4 Stufen Dehydroabietinsäure (**9**) ausgehend von dem Geranylacetat-Derivat **22** mit einem Enantiomerenüberschuss von 91% und einer Gesamtausbeute von 35% darzustellen. Der Schlüsselschritt der Synthese liegt in der enantioselectiven, kationischen Kaskade des Triens **24**, die durch einen chiralen Antimon-Komplex katalysiert wurde (Schema 6).



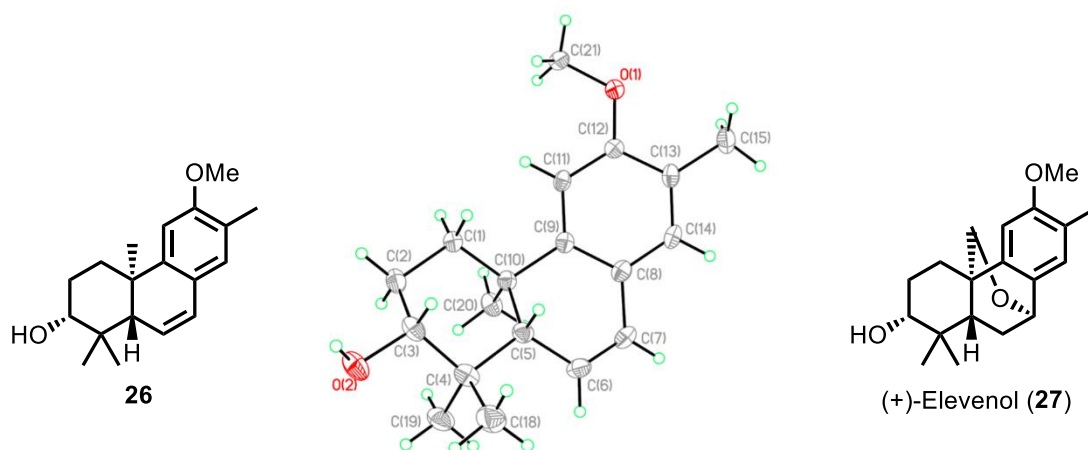
**Schema 6** – Enantioselective Synthese von Dehydroabietinsäure (**9**).<sup>[25]</sup>



### B.1.3 Isolierung und Bioaktivität von Elevenol (27)

Elevenol (**27**) wurde zusammen mit sieben weiteren, bisher nicht beschriebenen, Naturstoffen 2014 von WU *et al.* aus der Wurzel der *Flueggea virosa* isoliert.<sup>[26]</sup> Diese besitzt eine Vielzahl von biologischen Aktivitäten und ist eine bekannte Quelle für neuartige Naturstoffe.<sup>[27]</sup>

Bei den isolierten Naturstoffen handelt es sich um Vertreter der Stoffklasse der Dinorditerpene, die im Vergleich mit Diterpenen zwei Kohlenstoffatome weniger und somit ein Grundgerüst aus 18 Kohlenstoffatomen besitzen. Den Autoren gelang es, eine Kristallstruktur von Molekül **26** zu erhalten. Durch den Vergleich der NMR-Daten von Verbindung **26** mit denen von Elevenol (**27**) zeigte sich, dass es sich bei Elevenol (**27**) um ein Derivat von **26** handelt (Abbildung 3). Der Unterschied zu **26** besteht in der Etherbrücke, die C7 mit C20 verbindet. Es wurde folgende Struktur für Elevenol (**27**) postuliert, dabei ist die absolute Konfiguration mittels des MOSHER-Esters bestimmt worden.

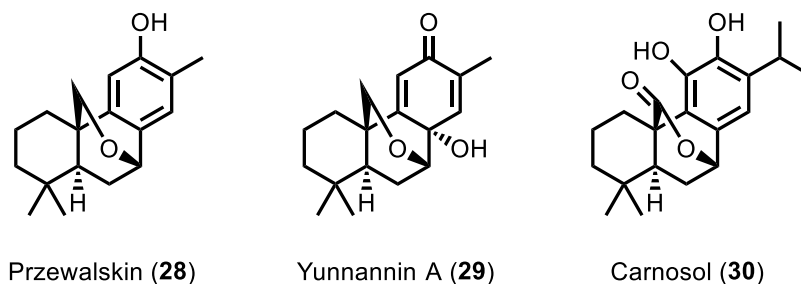


**Abbildung 3** – Kristallstruktur von **26** und postulierte Struktur von Elevenol (**27**).<sup>[26]</sup>

Durch die breite Anwendung der Wurzel der *Flueggea virosa* in der traditionellen chinesischen Medizin, wurden die neu isolierten Naturstoffe auf ihre biologischen Aktivitäten untersucht.<sup>[26]</sup> So zeigte sich, dass Elevenol (**27**) eine signifikante Aktivität ( $EC_{50}$  von  $7.5 \mu M$ ) gegenüber Hepatitis C Viren hat. Die Zytotoxizität ist mit einem  $IC_{50}$  von  $419.2 \mu M$  gegenüber Huh 7.5 (eine Zelllinie, die standardmäßig zur Untersuchung von *in vitro* Tests von HCV genommen wird<sup>[28]</sup>) Zellen sehr gering. Daraus ergibt sich ein therapeutischer Index von 55.9, der im Vergleich mit dem bekannten Inhibitor von HCV Honokiol ( $TI = 6.2$ ) bedeutend höher liegt.<sup>[29]</sup> Elevenol (**27**) könnte somit eine potentielle Anwendung in der Therapie von HCV finden. Dafür müssten allerdings noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden, die durch eine asymmetrische Totalsynthese und die damit verbundene Verfügbarkeit des Naturstoffes erleichtert würde.

### B.1.4 7,20-Sauerstoffverbrückte Dinorditerpene und Abietine

Das Strukturmotiv der 7,20-verbrückenden Etherbrücke lässt sich auch noch in weiteren Dinorditerpenen und Abietinen wiederfinden. Bereits 1991 wurde Przewalskin (**28**) aus der *Salvia przewalskii* isoliert (Abbildung 4).<sup>[30]</sup> Dabei ist die postulierte Struktur dem (+)-Elevenol (**27**) sehr ähnlich. Lediglich der Methoxyether ist gespalten und an der C-3-Position befindet sich eine Methylen- anstelle einer Hydroxygruppe.

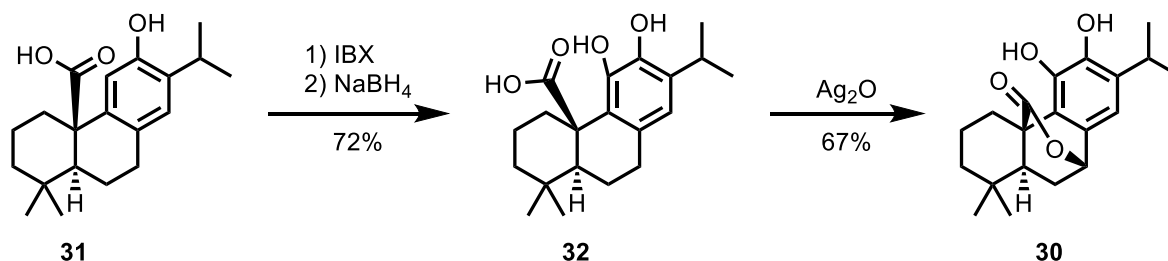


**Abbildung 4** – Weitere 7,20-sauerstoffverbrückte Dinorditerpene und Abietine.

Auch das Yunnannin A (**29**) gehört dieser Stoffklasse an (Abbildung 4). Es wurde 2006 aus der *Salvia yunnanensis* isoliert und zeigt eine moderate Aktivität gegenüber verschiedenen Krebszellen.<sup>[31]</sup> Strukturell unterscheidet es sich in der Oxidationsstufe des C-Rings.

Neben diesen beiden Beispielen für Dinorditerpene, gibt es auch eine Vielzahl von 7,20-sauerstoffverbrückten Abietinen. Dabei ist der prominenteste Vertreter dieser Stoffklasse das Carnosol (**30**, Abbildung 4). Dies ist ein Bitterstoff, der sowohl in Rosmarin als auch in Salbei vorkommt. Er wurde erstmals von BRIESKORN *et al.* strukturell untersucht<sup>[32]</sup>, allerdings wurde eine fehlerhafte Struktur postuliert, die zwei Jahre später von LINE korrigiert wurde.<sup>[33]</sup> Es zeigt wie viele andere Abietine eine breite Bioaktivität.<sup>[34]</sup>

Der synthetische Zugang zu dieser Stoffklasse ist allerdings sehr limitiert, so wird in der Literatur lediglich eine Partialsynthese von Carnosol (**30**) beschrieben.<sup>[35]</sup>

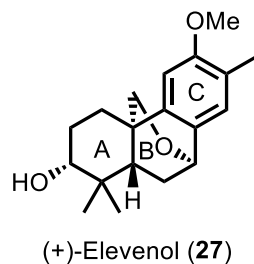


**Schema 7** – Partialsynthese von Carnosol.<sup>[35]</sup>

Dabei wurde ausgehend von Pisiferinsäure (**31**) in drei Redox-Reaktionsschritten das Carnosol (**30**) dargestellt (Schema 7). Ein totalsynthetischer Zugang zu dieser Stoffklasse wurde bisher nicht beschrieben.

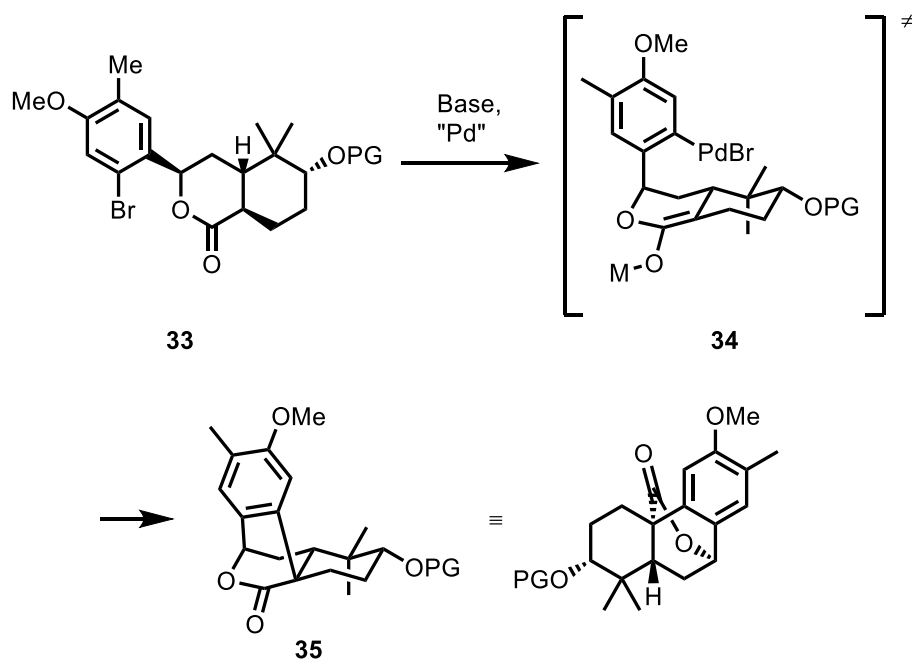
## B.2 Zielsetzung – Elevenol

Ziel dieser Arbeit war es einen asymmetrischen totalsynthetischen Weg zum Aufbau des Dinorditerpens Elevenol (**27**) zu entwickeln (Abbildung 5). Des Weiteren sollte die entwickelte Synthese auf weitere verbrückte Dinorditerpene übertragbar sein, um somit einen universellen Aufbau dieser Stoffklasse zu gewährleisten.



**Abbildung 5** – Struktur des Dinorditerpens Elevenol (**27**).

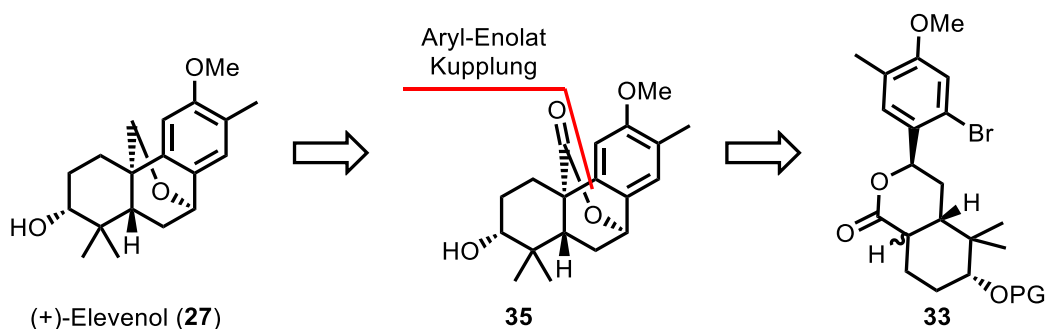
Das Hauptaugenmerk sollte auf der intramolekularen Aryl-Enolat-Kupplung zum Aufbau des B-Rings liegen (Schema 8). Diese sollte auf Grund der *trans*-Decalin-Konformation des A-Rings mit dem Lacton **33** substratkontrolliert nur ein Diastereomer **35** ergeben.



**Schema 8** – Substrat-kontrollierte, stereospezifische Aryl-Enolat Kupplung.

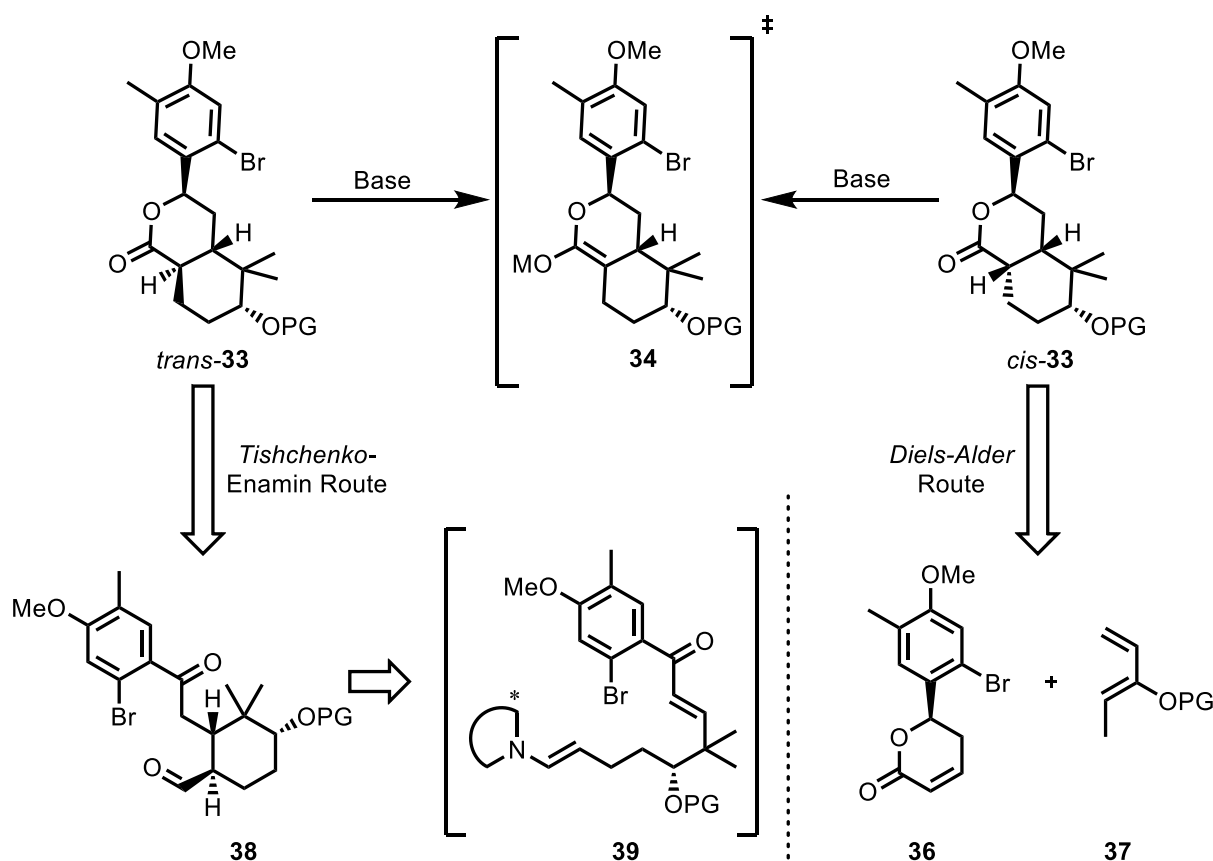
### B.3 Retrosynthetische Analyse – Elevenol

Die wesentliche Herausforderung der Synthese lag in dem gleichzeitigen Aufbau des quartären Stereozentrums und des B-Rings. Dies sollte mittels einer intramolekularen substrat-kontrollierten Aryl-Enolat-Kupplung ausgehend von Lacton **33**, zugänglich sein.<sup>[36–38]</sup> Das so erhaltene Lacton **35** sollte dann zum Ether reduziert und nach der Entschützung der fertige Naturstoff **27** erhalten werden (Schema 9).



**Schema 9** – Aufbau des B-Rings und des quartären Stereozentrums mittels Aryl-Enolat Kupplung.

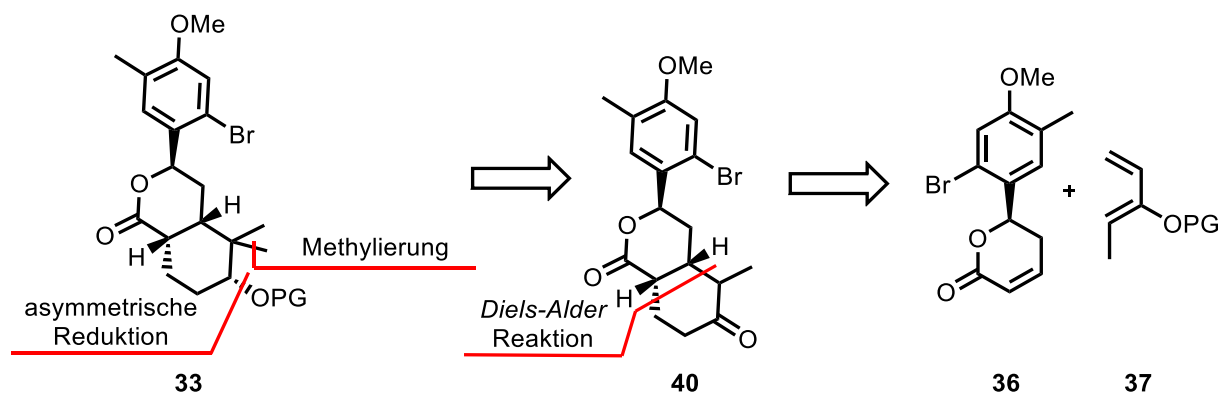
Die Bildung des Enolats **34** bei der Aryl-Enolat Kupplung kann sowohl mit dem *cis*- als auch dem *trans*-Lacton **33** erfolgen. Es ergeben sich somit zwei verschiedene Ansätze für den Aufbau des Lactons **33**: Zum einen könnte das *cis*-Lacton **33** über eine regio- und diastereoselektive DIELS-ALDER Reaktion, gelenkt über einen chiralen Katalysator, aufgebaut werden. Zum anderen wäre für die *trans*-Verbindung **33** eine organokatalysierte Enamin-Addition<sup>[39,40]</sup>, gefolgt von einer substrat-kontrollierten TISHCHENKO Reaktion, denkbar (Schema 10).<sup>[41,42]</sup>



**Schema 10** – Zwei Wege zum Aufbau des Lactons **33**.

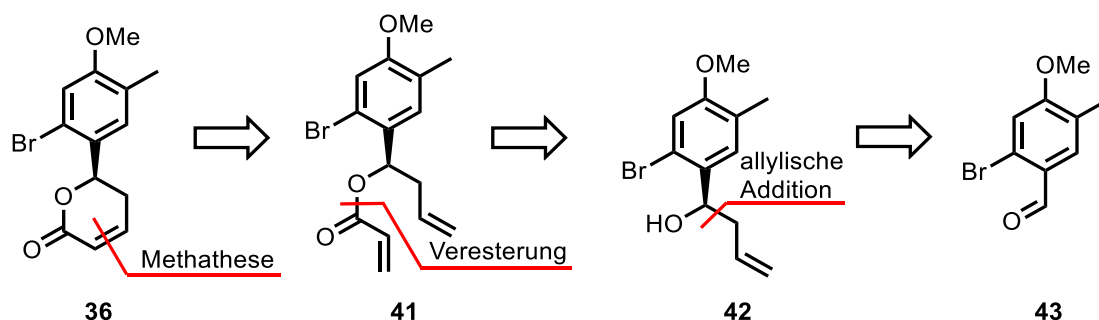
### B.3.1 DIELS-ALDER Route

In der DIELS-ALDER Route sollte das *cis*-Lacton **33** durch eine *alpha*-Methylierung, gefolgt von einer diastereoselektiven Reduktion des Ketons **40**, synthetisiert werden. Das Keton **40** wiederum könnte in einer regio- und diastereoselektiven DIELS-ALDER Reaktion ausgehend von dem ungesättigten Lacton **36** und dem Dien **37**, aufgebaut werden. Für diesen Schlüsselschritt würde sich eine von COREY *et al.* entwickelte Methode der asymmetrischen DIELS-ALDER Reaktion mittels eines chiralen, kationischen Oxazaborolidins eignen (Schema 11).<sup>[43]</sup>



**Schema 11** – Retrosynthetischer Aufbau des Lactons **33**.

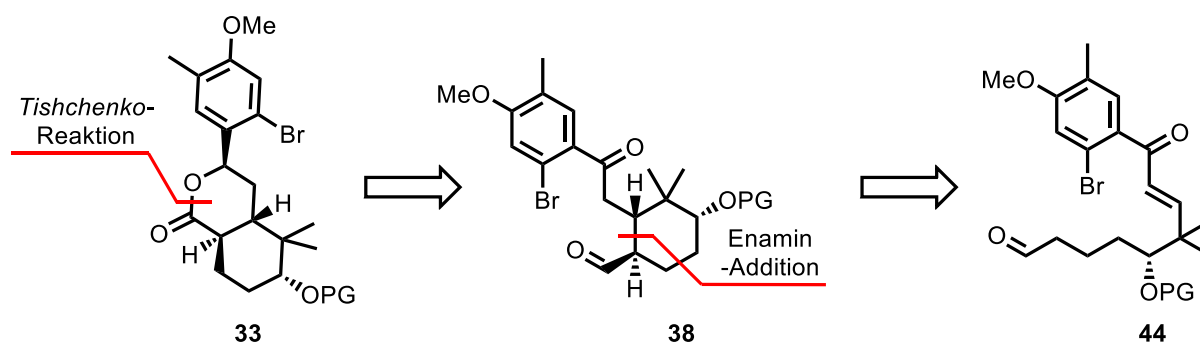
Das Dien **37** kann in einer literaturbekannten einstufigen Synthese dargestellt werden.<sup>[44]</sup> Das ungesättigte Lacton dagegen sollte durch eine Veresterung des Alkohols **42** mit einem Acrylsäure-Derivat, gefolgt von einer Metathese Reaktion des Diens **41**, synthetisiert werden. Für die enantiomerenreine Darstellung des Alkohols **42** eignet sich eine asymmetrische Allylierung des Aldehyds **43**, die sehr ausgiebig in der Literatur beschrieben wurde und somit einen schnellen und redox-ökonomischen Weg darstellt (Schema 12).<sup>[45]</sup>



**Schema 12** – Retrosynthetische Analyse zum Aufbau von **36**.

### B.3.2 TISHCHENKO-Enamin-Route

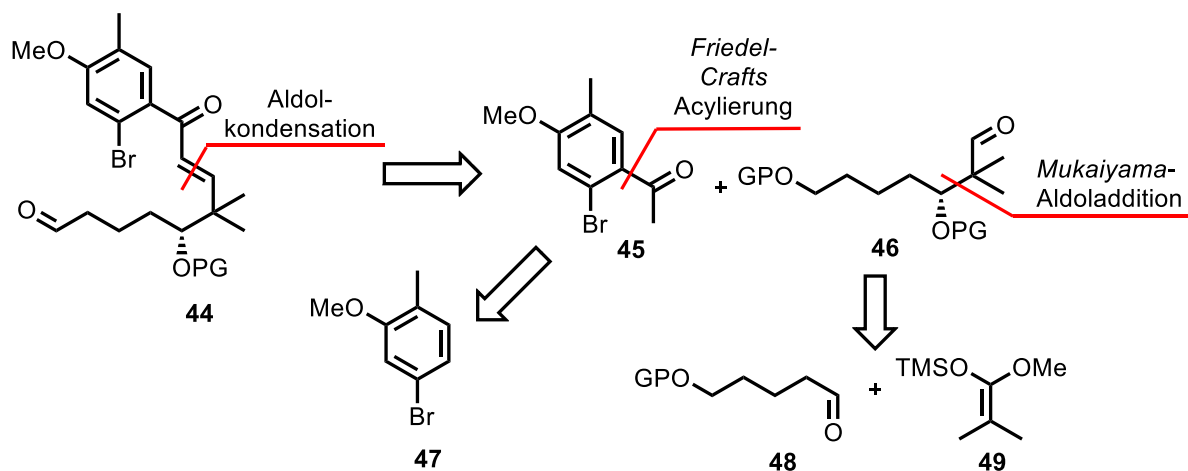
Einen alternativen Syntheseweg zum Aufbau des Lactons **33** stellt die TISHCHENKO-Enamin-Route dar. Dabei sollte das Lacton **33** in einer späten Stufe mittels einer TISHCHENKO-Reaktion ausgehend von dem Aldehyd **38** aufgebaut werden (Schema 13).<sup>[41]</sup> Dies hätte den Vorteil, dass die bereits im Molekül enthaltene Stereoinformation zu einer substratkontrollierten Reaktion führen könnte, so wie es in der Literatur bereits an einem ähnlichen Molekül beschrieben wurde.<sup>[42]</sup>



**Schema 13** – Alternativer Aufbau des Lactons **33** mittels Enamin Addition.

Für den Aufbau des gesättigten Sechsrings ist eine organokatalysierte Enamin-MICHAEL Addition an dem Enon **44** geplant. Dafür eignet sich Prolin oder ein Derivat davon als Organokatalysator.<sup>[40]</sup> Die Darstellung des Enons sollte über die Kondensation des Acetophenons **45** mit dem Aldehyd **46** erfolgen. Dabei kann das Acetophenon auf das Anisol-

Derivat **47** zurückgeführt werden. Die Einführung des ersten Stereozentrums stellt einen Schlüsselschritt der Synthese dar und könnte durch eine asymmetrische MUKAIYAMA Aldoladdition gelingen. Die dafür nötigen Bausteine sind einerseits das kommerziell erhältliche Silylketenacetal **49** und andererseits der in zwei Stufen von 1,5-Pentandiol zugängliche Aldehyd **48** (Schema 14).<sup>[46]</sup>

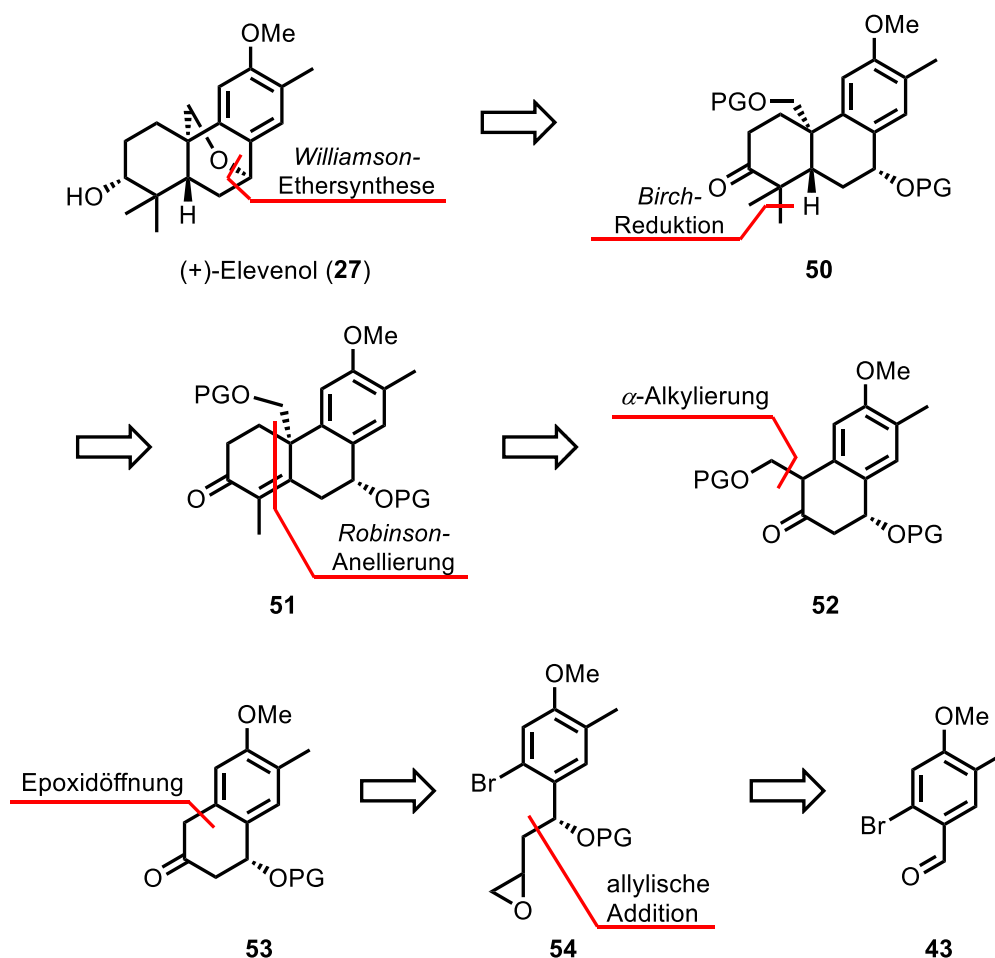


**Schema 14** – Retrosynthetische Analyse zum Aufbau von **44**.

## B.4 Synthesedurchführung – Elevenol

### B.4.1 Vorangegangene Arbeiten zur Synthese von Elvenol

Bereits im Rahmen meiner Masterarbeit wurde sich mit der Synthese von Elevenol (**27**) beschäftigt, dabei wurde der folgende retrosynthetische Ansatz verfolgt (Schema 15).<sup>[47]</sup>

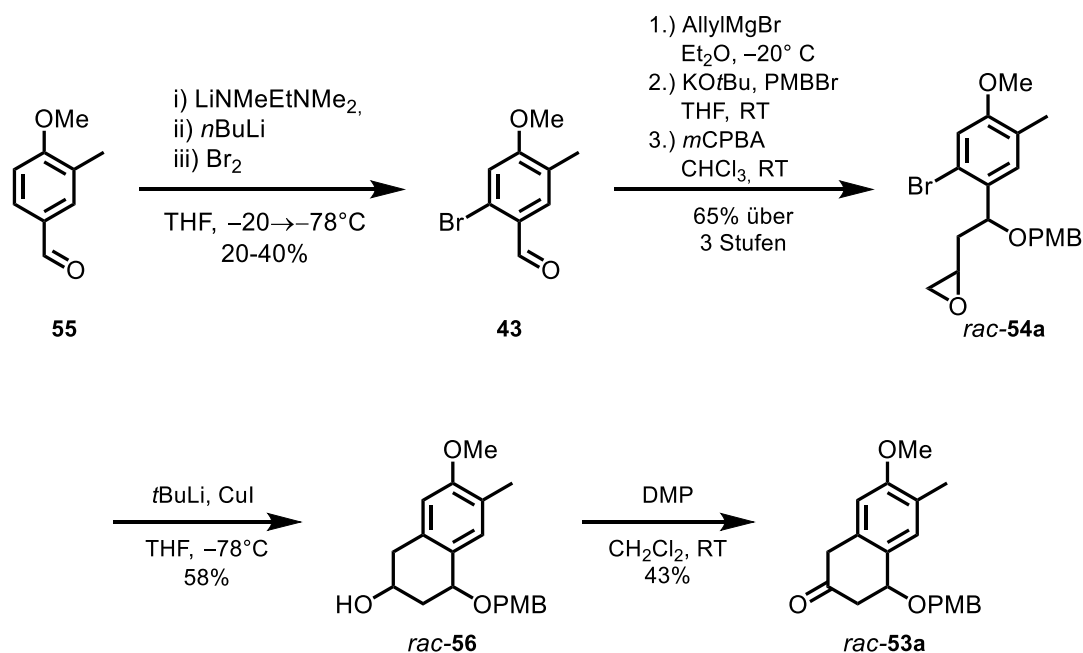


**Schema 15** – Retrosynthetische Analyse von Elvenol (**27**) aus meiner Masterarbeit.<sup>[47]</sup>

Die Etherbrücke sollte im letzten Schritt mittels einer WILLIAMSON Ethersynthese aufgebaut und das Keton asymmetrisch reduziert werden. Daraus ergibt sich das Keton **50** als Vorläufer, welches durch eine BIRCH Reduktion aus dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **51** zugänglich sein sollte. Der A-Ring kann durch einer ROBINSON Anellierung aus dem Keton **52** aufgebaut werden, wobei die Seitenkette des Ketons **52** durch eine  $\alpha$ -Alkylierung eingebracht werden kann. Durch die intramolekulare Epoxidöffnung und Oxidation des dabei entstehenden Alkohols sollte der B-Ring und damit **53** dargestellt werden. Durch eine asymmetrische Allyl-Addition an den Aldehyd **43** gefolgt von der Schützung des Alkohols und der Epoxidierung der allylischen Doppelbindungen sollte Epoxid **54** synthetisiert werden.

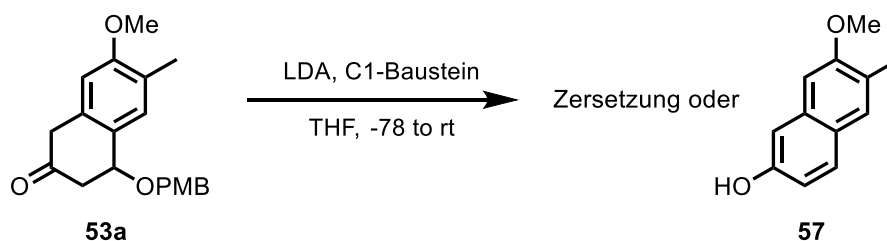


In der Masterarbeit konnte ein Zugang zu dem Keton **53a** in einer Gesamtausbeute von 8% über sechs Stufen entwickelt werden (Schema 16).



**Schema 16** – Synthese des bicyclischen Ketons **53a**.

In der ersten Stufe wurde der kommerziell erhältliche Benzaldehyd **55** in der *ortho*-Position bromiert, gefolgt von einer Grignard-Addition, PMB-Schützung und Epoxidierung zu Epoxid **54a**. Die Cyclisierung des B-Ringes gelang durch die intramolekulare Epoxidöffnung mittels eines Cuprates in moderaten Ausbeuten. Die abschließende Oxidation führte zu Keton **53a**, dabei ist die niedrige Ausbeute durch die teilweise Abspaltung der PMB-Gruppe zu erklären. Die darauffolgende  $\alpha$ -Alkylierung wurde mit verschiedenen C1-Bausteinen wie Orthoameisensäuretrimethylester, Ameisensäuremethylester und PMB-geschütztem Chlormethanol durchgeführt, allerdings konnte entweder ein komplexes Produktgemisch oder die Aromatisierung zum Naphtol **57** beobachtet werden (Schema 17).



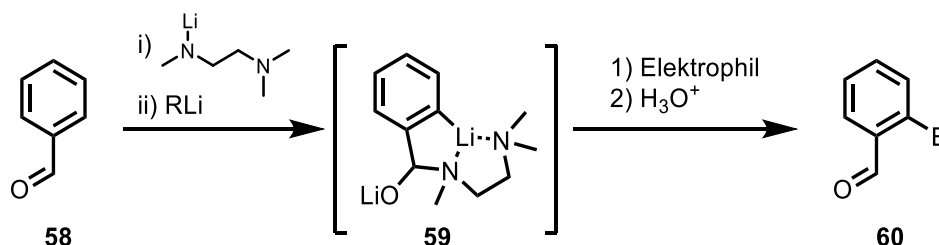
**Schema 17** – Versuch einer  $\alpha$ -Alkylierung des Ketons **53a**.

Daraufhin wurde dieser Syntheseweg zurückgestellt und die im Kapitel B.3 beschriebenen neuen Retrosynthesen entwickelt.

### B.4.2 DIELS-ALDER Route

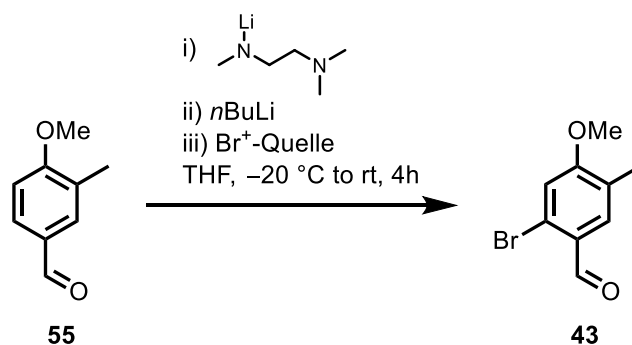
Zunächst sollte ein kurzer und effizienter Weg zu dem ungesättigten Lacton **36** gefunden werden. Die Synthese wurde zunächst racemisch durchgeführt, um dabei die einzelnen Syntheseschritte zu optimieren.

Der kommerziell erhältliche 4-Methoxy-3-methylbenzaldehyd (**55**) wurde im ersten Schritt in *ortho*-Position bromiert, dafür wurde auf eine von COMINS *et al.* entwickelte Methode zur *ortho*-Funktionalisierung von Benzaldehyden zurückgegriffen.<sup>[48,49]</sup> Hier wird *in situ* ein Halbaminal **59** aus dem Benzaldehyd generiert, dass durch die chelatisierende Wirkung eine Deprotonierung in *ortho*-Position ermöglicht. Das so entstandene Anion kann mit einer Vielzahl von Elektrophilen umgesetzt werden (Schema 18).



**Schema 18** – *Ortho*-Funktionalisierung eines Benzaldehydes nach COMINS *et al.*

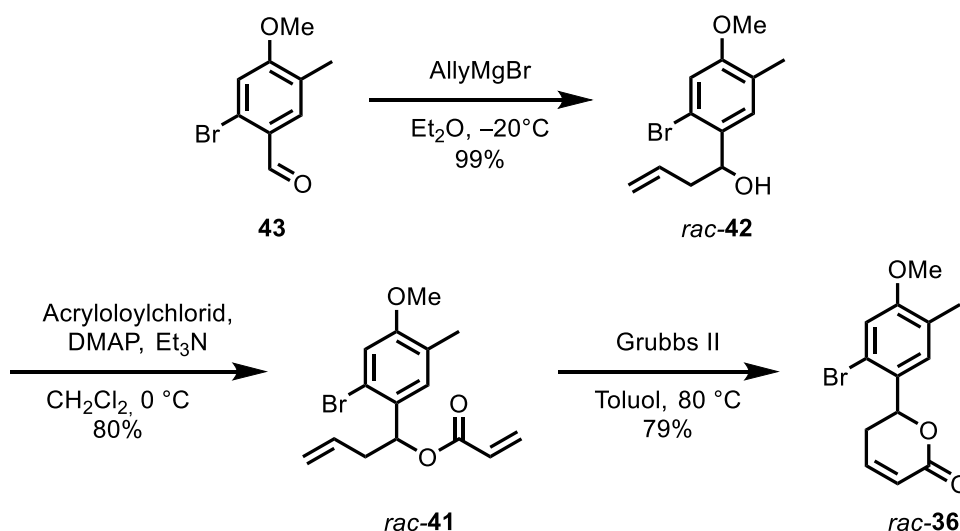
Diese Reaktion wurde bereits in meiner Masterarbeit untersucht und unter der Verwendung von elementarem Brom als Elektrophil und *n*BuLi als Base eine Ausbeute zwischen 20-40 % des bromierten Benzaldehyds **43** erhalten. (Eintrag 1) Diese geringen Ausbeuten würden eine Totalsynthese erschweren, da dadurch bereits in der ersten Stufe der überwiegende Teil des Startmaterials verloren ginge. Aus diesem Grund wurde die Reaktion weiter optimiert (Tabelle 1).<sup>[47]</sup> Bereits in der Masterarbeit stellte sich heraus, dass *n*BuLi als Base die besten Ergebnisse liefert. In einer Publikation von GALLAGHE *et al.* wurde eine ähnliche Reaktion untersucht, dabei zeigten sich die höchsten Ausbeuten unter Verwendung von Dibromtetrachlorethan als Bromonium-Quelle.<sup>[50]</sup>

**Tabelle 1** – Optimierung der *ortho*-Bromierung.


	Br <sup>+</sup> -Quelle	Konzentration [mmol]	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
<b>1</b> <sup>[47]</sup>	Br <sub>2</sub>	2	22	20-40
<b>2</b>	BrCl <sub>2</sub> C <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Br	2	22	48
<b>3</b>	BrCl <sub>2</sub> C <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Br	10	22	73
<b>4</b>	BrCl <sub>2</sub> C <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Br	10	4	83

Durch einen Wechsel der Bromonium-Quelle auf Dibromtetrachlorethan stellte sich heraus, dass auch in dem hier beschriebenen Fall eine leichte Ausbeuteerhöhung auf 43 % zu verzeichnen war (Eintrag 2). Eine Erhöhung der Konzentration von 2 mmol auf 10 mmol führte zu einem weiteren starken Anstieg der Ausbeute auf 73% (Eintrag 3). Abschließend konnte durch eine Verkürzung der Reaktionszeit auf 4 Stunden, nach Zugabe der Bromonium-Quelle nochmal eine um 10% gesteigerten Ausbeute erreicht werden. In der Summe konnte so die Ausbeute der Reaktion von 20-40% auf 83% gesteigert werden (Eintrag 4).

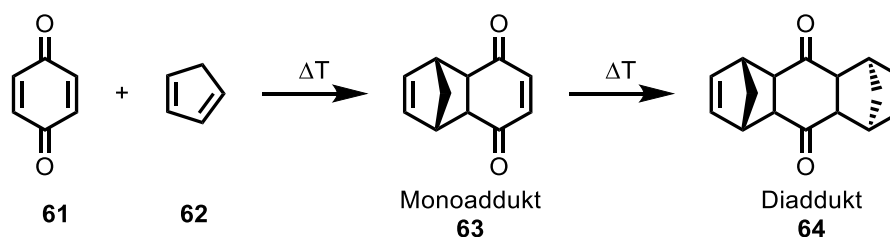
In der nächsten Stufe konnte durch die Addition eines Allyl-Grignards an Benzaldehyd **43** und darauffolgender Veresterung des racemischen Alkohols **42** mit Acrylchlorid, **41** in einer Ausbeute von 80 % über zwei Stufen erhalten werden. Abschließend wurde das Dien **41** nach in einer RCM mit dem Grubbs II-Katalysator in das Lacton **36** in einer Ausbeute von 79% überführt (Schema 19).<sup>[51]</sup>



**Schema 19** – Allyl-Addition gefolgt von der Veresterung mit Acryloylchlorid und abschließender RCM.

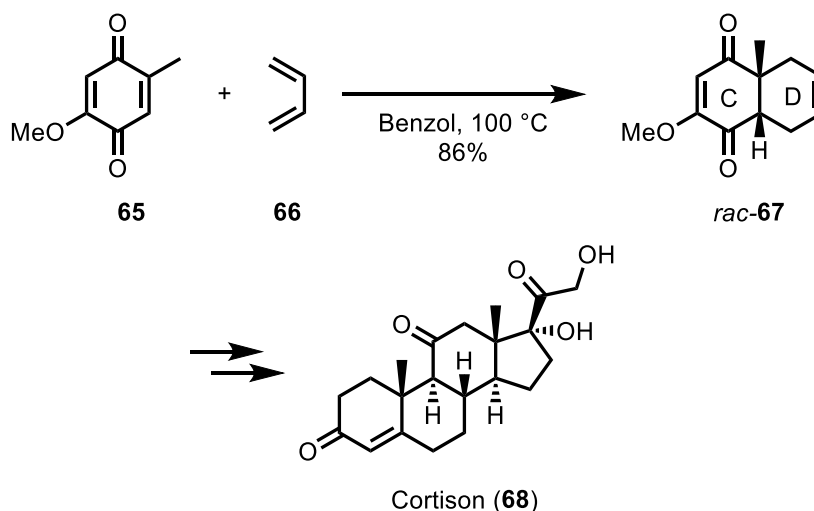
#### B.4.2.1 DIELS-ALDER Reaktion des Lactons 36

Durch die Entdeckung der DIELS-ALDER Reaktion bei der Umsetzung von 1,4-Benzochinon (**61**) mit Cyclopentadien (**62**) zum Monoaddukt **63** bzw. zum Diaddukt **64** in den 1920er Jahren eröffnete sich ein komplett neuer Weg zum schnellen und effektiven Aufbau von komplexen Strukturmotiven. Für diese bahnbrechende Entdeckung, die die moderne Synthesechemie tiefgreifend veränderte, erhielten die Entdecker der Reaktion OTTO DIELS und KURT ALDER 1950 den Nobelpreis (Schema 20).<sup>[52–54]</sup>



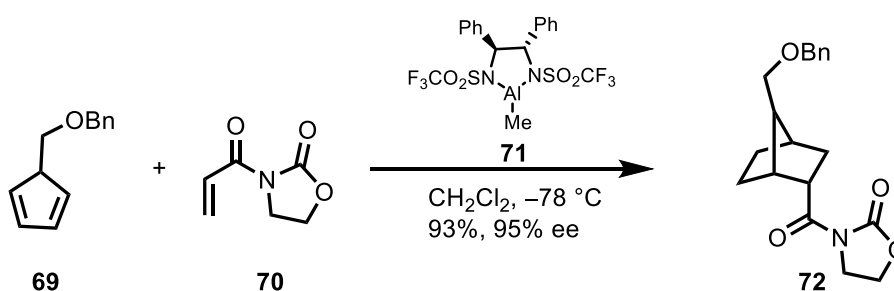
**Schema 20** – Die erste beschriebene DIELS-ALDER Reaktion von Chinon **61** mit Cyclopentadien (**62**).<sup>[52–54]</sup>

Es dauerte nicht lange bis die Reaktion auch in komplexen Totalsynthesen angewendet wurde. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel, indem sie als Schlüsselschritt eingesetzt wurde ist die Totalsynthese von Cortison (**68**) von WOODWARD *et al.*, in der das Chinon-Derivat **65** mit Butadien (**66**) in einer thermischen DIELS-ALDER Reaktion zum Bicyclus **67** umgesetzt wurde (Schema 21).<sup>[55]</sup>



**Schema 21** – Einsatz der DIELS-ALDER Reaktion in der Totalsynthese von Cortison (68).<sup>[55]</sup>

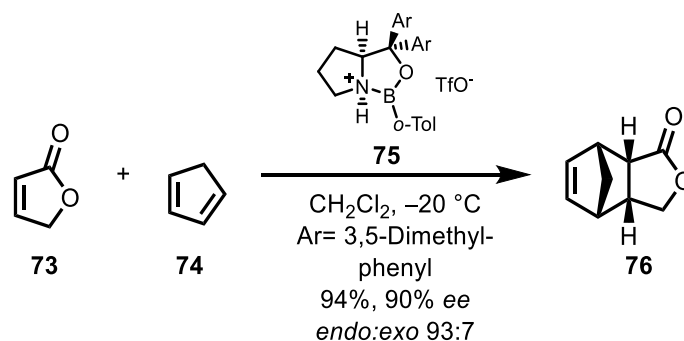
Die thermischen Bedingungen, unter denen eine DIELS-ALDER Reaktion abläuft, könnte zu Problemen bei komplexeren Molekülen führen. Dies machte eine intensive Beschäftigung mit der Entwicklung von Katalysatoren notwendig. Schon früh stellte sich heraus, dass sich Lewisäuren wie  $\text{AlCl}_3$ , als Katalysatoren eignen, da sie die Energiedifferenz zwischen dem LUMO und dem HOMO verringern und somit eine Reaktion bei milderen Bedingungen zulassen.<sup>[56]</sup> Zusätzlich konnte damit auch die Regioselektivität der Reaktion beeinflusst werden, was bei der thermischen Reaktion nicht möglich war. Durch diese Erkenntnisse wurde der Weg zu der asymmetrischen DIELS-ALDER Reaktion geöffnet. Ein frühes Beispiel für eine chirale DIELS-ALDER Reaktion mittels Aluminium-Katalysator beschreiben COREY *et al.* 1989 im Zuge der Totalsynthese von Prostaglandin (Schema 22).<sup>[57]</sup>



**Schema 22** – Enantioselektive DIELS-ALDER Reaktion mit einem chiralen Aluminium-Katalysators.<sup>[57]</sup>

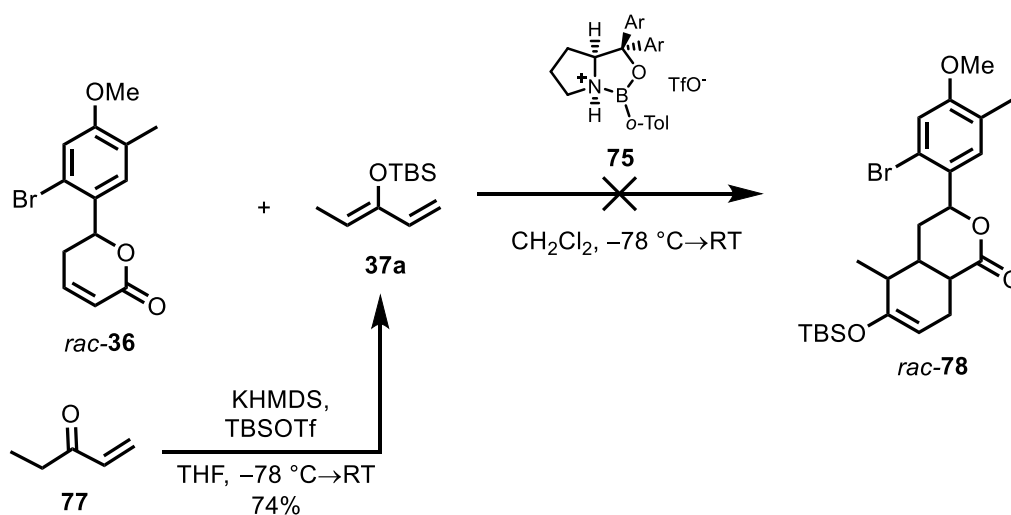
Dabei koordiniert die Lewisäure an dem Dienophil 70 und gewährleistet damit, dass die Reaktion mit dem Dien 69 nur im freien Halbraum ablaufen kann. Somit konnte das Amid 72 in sehr guter Ausbeute mit einem hohen Enantiomerenüberschuss von 95% dargestellt werden. Viele weitere chirale Katalysatoren wurden auf dieser Basis entwickelt.<sup>[58]</sup>

In der Literatur wird eine DIELS-ALDER Reaktion an einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton, welches auch in dieser Arbeit als Dienophil eingesetzt werden sollte, nur selten beschrieben und in den beschriebenen Fällen wurden harsche Reaktionsbedingungen benötigt, damit es zu einer Reaktion kommt.<sup>[59]</sup> Doch COREY *et al.* ist es in einer Arbeit aus dem Jahre 2002 gelungen eine chirale Umsetzung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **73** in einer DIELS-ALDER Reaktion durchzuführen.<sup>[43]</sup> Dabei wurde die Umsetzung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **73** mit Cyclopentadien (**74**) unter Katalyse eines chiralen Oxazaborolidin beschrieben (Schema 23).



**Schema 23** – Umsetzung des ungesättigten Lactons **73** mit Cyclopentadien (**74**) unter der Katalyse eines chiralen Oxazaborolidin.<sup>[43]</sup>

Die sehr gute Ausbeute und hohe Selektivität an einem ähnlichen in dieser Arbeit zu untersuchendem Substrat **36** legte nahe, dass sich diese Katalyse auch in der Umsetzung des Lactons **36** mit dem Dien **37a** anwenden lässt.



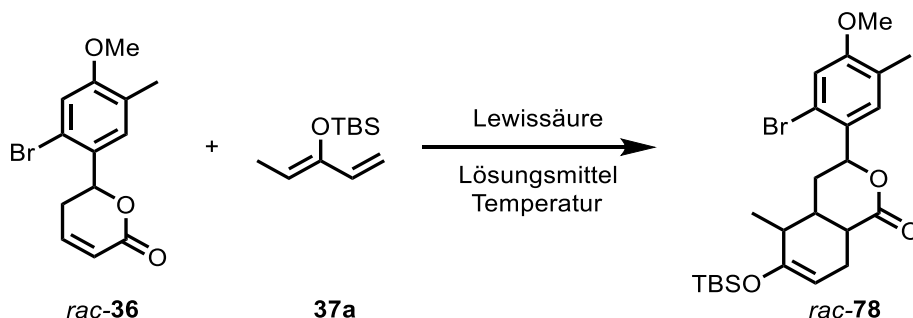
**Schema 24** – Oxazaborolidin katalysierte DIELS-ALDER Reaktion des Lactons **36** mit dem Dien **37a**.

Das für diese Reaktion benötigte Dien **37a** konnte in einer Stufe ausgehend von dem Ethylvinylketon (**77**), erhalten werden.<sup>[44]</sup> Allerdings konnte unter den Literaturbedingungen

kein Cycloadditions-Produkt **78** isoliert werden, stattdessen kam es zur Bildung eines komplexen Produktgemisches (Schema 24).

Daraufhin wurden weitere Lewissäuren untersucht, die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 2).

**Tabelle 2** – Lewissäure-Screening für die DIELS-ALDER Reaktion.



	Lewissäure	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	Produkt
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	–78	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung
2	BCl <sub>3</sub>	–78	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung
3	Me <sub>2</sub> AlCl	24	THF	Kein Umsatz
4	Et <sub>2</sub> AlCl	–78 - RT	Tol	Zersetzung
5	Yb(OTf) <sub>3</sub>	24	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Kein Umsatz
6	Sc(OTf) <sub>3</sub>	24	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Kein Umsatz
7	TiCl <sub>4</sub>	24	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung
8	AlCl <sub>3</sub>	24	Tol	Zersetzung
9	EtAlCl <sub>2</sub>	–78 - 24	Tol	Zersetzung
10	TfN(MeAlCl) <sub>2</sub>	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung
11	Tf <sub>2</sub> NH	–78	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung
12	Et <sub>2</sub> AlCl+AgSbF <sub>6</sub>	–78	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung
13	Cu(OTf) <sub>2</sub>	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung

Um die beschriebene niedrige Reaktivität des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Sechsring-Lactons **36** zu steigern, wurden starke Lewissäuren wie BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, BCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub> und TiCl<sub>4</sub> eingesetzt. Allerdings zeigte sich, dass zum Teil schon bei tiefen Temperaturen eine Zersetzung des Lactons **36** eintrat (Eintrag 1,2,7,8). Daraufhin wurden verschieden substituierte Aluminium-Lewissäuren getestet, da sich durch die Anzahl der Alkylreste die Lewis-Acidität gut regulieren

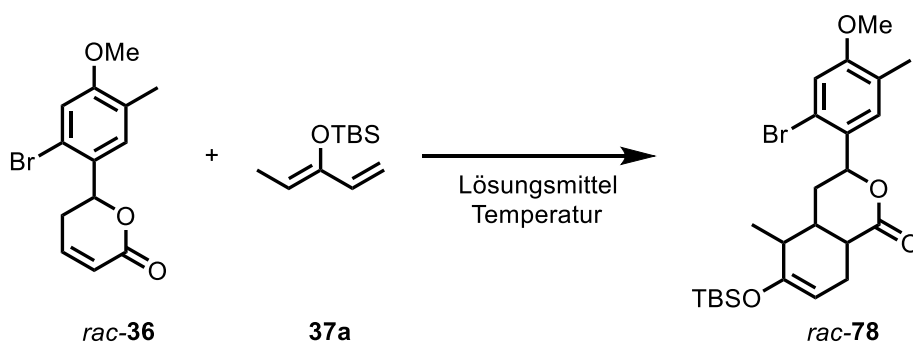
lässt. Dabei führten die zweifach alkylierten Aluminium-Lewisäuren im Falle von Methyl-Substituenten zu keinem Umsatz, im Falle von Ethyl-Substituenten dagegen kam es bei niedrigen Temperaturen ebenfalls zu keinem Umsatz. Wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt, zersetzte sich das Lacton.<sup>[60]</sup> (Eintrag 3,4). Auch bei der Verwendung von einfach ethylierten Aluminium-Lewisäuren zeigte sich nur ein komplexes Produktgemisch (Eintrag 9).<sup>[61]</sup> Durch den Zusatz von Silberhexafluorantimonat wurde versucht das Diethylaluminiumchlorid weiter zu aktivieren, indem das Chlorid-Anion als Silberchlorid gefällt wurde und damit ein Aluminium-Kation *in situ* gebildet wurde.<sup>[62]</sup> Dies führte vor allem dazu, dass sich das Edukt **36** bereits bei -78 °C zersetzte (Eintrag 12).

Durch die überwiegende Zersetzung des Eduktes **36** bei der Verwendung von starken bis mittleren Lewisäuren, wurden anschließend schwache Lewisäuren getestet. Dabei zeigte sich kein Umsatz der Edukte und auch ein Erhitzen des Reaktionsgemisches führte nicht zu der Bildung des gewünschten Cycloadditions-Produkts **78** (Eintrag 5,6). Bei Kupferriflat dagegen kam es bereits bei 0 °C zu der Zersetzung des Lactons **36** (Eintrag 13).

TAGUCHI *et al.* entwickelten mit TfN(MeAlCl)<sub>2</sub> eine Lewisäure, die auf Grund des bidentalen Charakters besonders für die Aktivierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactonen geeignet ist.<sup>[63]</sup> Allerdings zeigte sich auch hier lediglich die Zersetzung des Lactons **36** (Eintrag 10). Auch der Versuch mit einer Brønsted-Säure die Reaktion zu katalysieren schlug fehl (Eintrag 11).<sup>[64]</sup>

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das System unter der Katalyse von Lewisäuren nicht zu dem gewünschten Produkt reagiert. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde versucht, die DIELS-ALDER Reaktion unter thermischen Bedingungen durchzuführen (Tabelle 3).

**Tabelle 3** – DIELS-ALDER Reaktion unter thermischen Bedingungen.



	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	Ausbeute
<b>1</b>	110	/	Kein Umsatz
<b>2</b>	111	Tol	Kein Umsatz

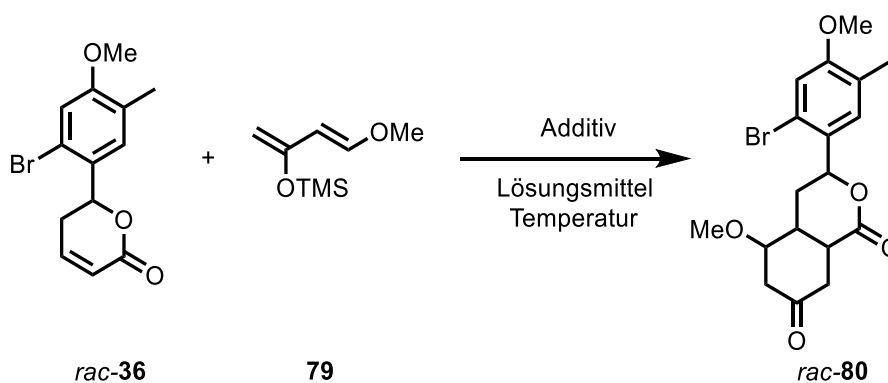


	(14 Tage)		
<b>3</b>	120-200 ( $\mu$ -wave)	Tol	Zersetzung
<b>4</b>	160-240 ( $\mu$ -wave)	/	Zersetzung

Es wurde bei der Erwärmung der Edukte **36** und **37a** auf 110 °C ohne Lösungsmittel kein Umsatz beobachtet (Eintrag 1). Auch eine 14-tägige Reaktion bei 130 °C in Toluol führte zu keinem nachweisbaren Umsatz (Eintrag 2). In der Literatur wird eine schnellere und effizientere thermische Reaktion unter der Einwirkung von Mikrowellenstrahlung beschrieben.<sup>[65]</sup> Dies führte in dem hier untersuchten Fall allerdings nur zu der Zersetzung des Eduktes **36** ab einer Temperatur von über 180 °C, wenn Toluol als Lösungsmittel eingesetzt wurde. Wurde die Reaktion ohne Lösungsmittel durchgeführt kam es erst bei 200 °C zur Zersetzung (Eintrag 3,4). Somit konnte auch eine Reaktion unter thermischen Bedingungen ausgeschlossen werden.

Daraufhin wurde die Reaktion mit dem DANISHEFSKY-Dien **79** untersucht, das durch die zusätzliche elektronen-schiebende Methoxy-Gruppe, ein reaktiveres Dien ist (Tabelle 4).<sup>[66,67]</sup>

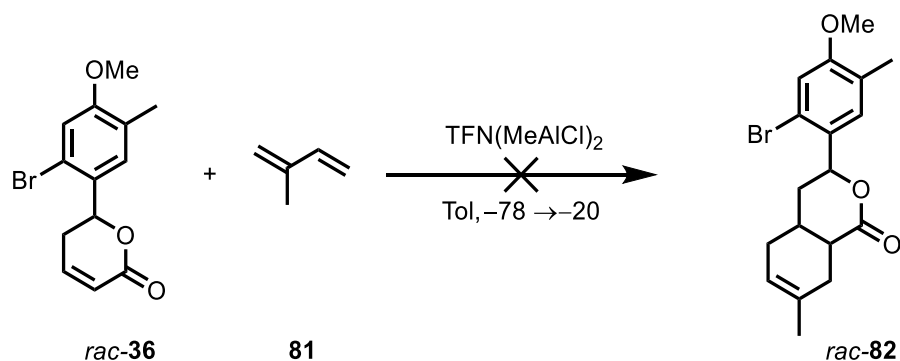
**Tabelle 4** – DIELS-ALDER Reaktion mit dem DANISHEFSKY-Dien **79**.



	Additiv	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	Ausbeute
<b>1</b>		111	Tol	Kein Umsatz
<b>2</b>		120-200	/	Zersetzung
<b>3</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	0-24	Tol o. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung

Doch auch bei dieser Umsetzung konnte mit oder ohne Lösungsmittel kein Umsatz - und bei Temperaturen über 160 °C nur eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden (Eintrag 1,2). Auch die in der Literatur beschriebene Zugabe von  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  führte nicht zu einer Produktbildung (Eintrag 3).<sup>[67]</sup>

In einem weiteren Versuch wurde das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton **36** mit 2-Methylbutadien (**81**) unter  $\text{TfN}(\text{MeAlCl})_2$  Katalyse umgesetzt, was den in der Literatur beschriebenen Bedingungen sehr nahe kommt (Schema 25).<sup>[63]</sup>



**Schema 25** – Umsetzung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **36** mit 2-Methylbutadien (**81**).

Dabei konnte bei -78 °C kein Umsatz beobachtet werden. Wurde die Reaktion langsam auf -20 °C erwärmt, setzte ab -40 °C eine langsame Zersetzung des Lactons **36** ein.

Auf Grund der Beobachtung, dass bei allen getesteten Lewissäuren, unter veränderten thermischen Bedingungen und verschiedenen Dienen kein Cycloadditions-Produkt **78** nachgewiesen werden konnte, wurde die DIELS-ALDER Reaktion nicht weiter untersucht und stattdessen die TISHCHENKO-Enamin-Route weiterverfolgt.

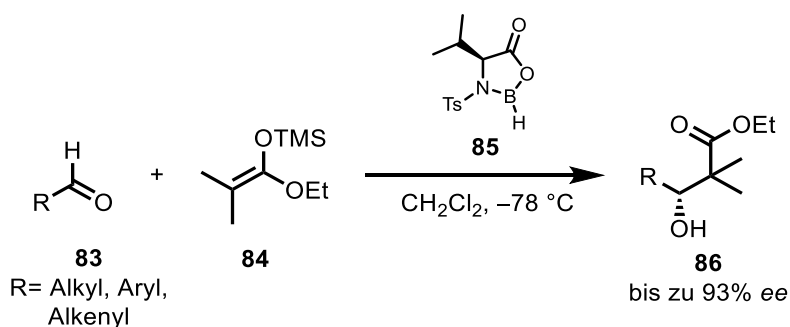
### B.4.3 TISHCHENKO-Enamin-Route

#### B.4.3.1 Darstellung des asymmetrischen Aldehyds 46a

In den 1970er Jahren wurde von MUKAIYAMA *et al.* eine neue Aldol-Addition Reaktion entwickelt, in der ein Silylenolether mit einer Carbonyl-Verbindung unter der Einwirkung einer Lewissäure zu dem entsprechenden Aldol-Additions-Produkt reagiert.<sup>[68]</sup>

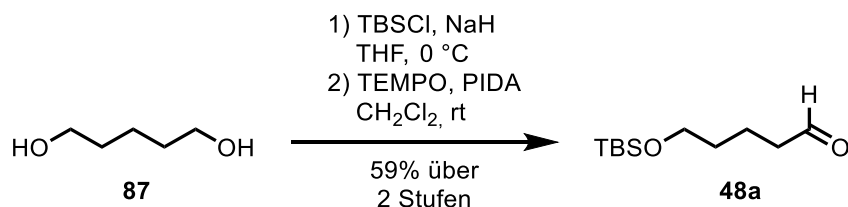
In Marburg wurde 1986 die erste enantioselektive MUKAIYAMA-Aldol-Addition entwickelt.<sup>[69]</sup> Dabei wurde auf verschiedene chirale Lewissäuren, wie zum Beispiel BINOL-Ti-Komplexe zurückgegriffen. Daraufhin wurden zahlreiche weitere Arbeiten zur asymmetrischen MUKAIYAMA-Aldol-Addition publiziert.<sup>[70]</sup>

Von besonderem Interesse für diese Arbeit ist die von KIYOOKA *et al.* entwickelte von L-Valin abgeleitete chirale Lewissäure **85**.<sup>[71]</sup> Dabei wird das Silylketenacetal **84** eingesetzt, wobei die Reaktion zum Alkohol **86** mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 93% *ee* ablief (Schema 26).



**Schema 26** – Asymmetrische MUKAIYAMA-Aldol-Addition nach KIYOOKA *et al.*<sup>[71]</sup>

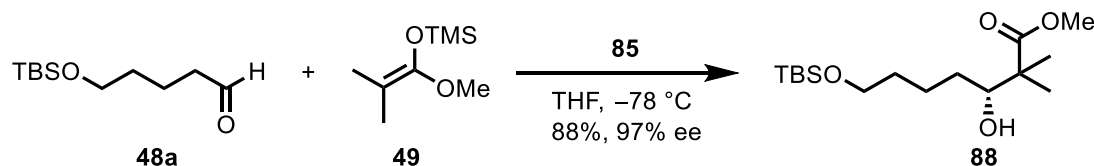
Als Vorläufer des Aldehyds **48a** in der neu gewählte Syntheseroute diene 1,5-Pentandiol (**87**). In einer zweistufigen Synthesesequenz wurde zunächst einfach TBS geschützt und danach einer TEMPO zum Aldehyd **48a** oxidiert (Schema 27).<sup>[46]</sup> Dies konnte im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden.



**Schema 27** – Darstellung des Aldehyds **48a**.

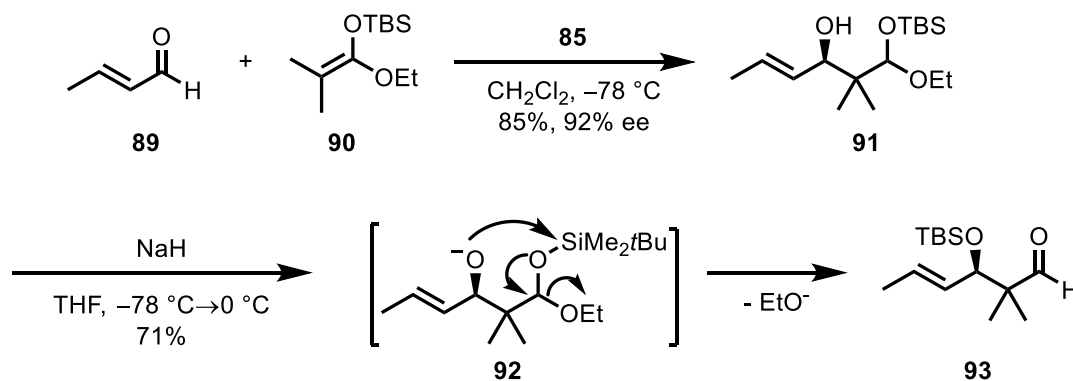
Die Bedingungen der vom KIYOOKA entwickelten Methode konnten auf die Umsetzung des Aldehyds **48a** mit dem Silylketenacetal **49** übertragen werden. Dabei konnte das Aldol-

Additions-Produkt **88** in einer sehr guten Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 97% *ee* erhalten werden, wobei die Selektivität der publizierten Ergebnisse sogar übertroffen werden konnte (Schema 28). Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels Gaschromatographie bestimmt (siehe D.2.1.9). Das racemische Aldol-Additions-Produkt konnte unter der Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  erhalten werden.



**Schema 28** – Darstellung des Esters **88** mittels einer asymmetrischen MUKAIYAMA-Aldol-Addition.

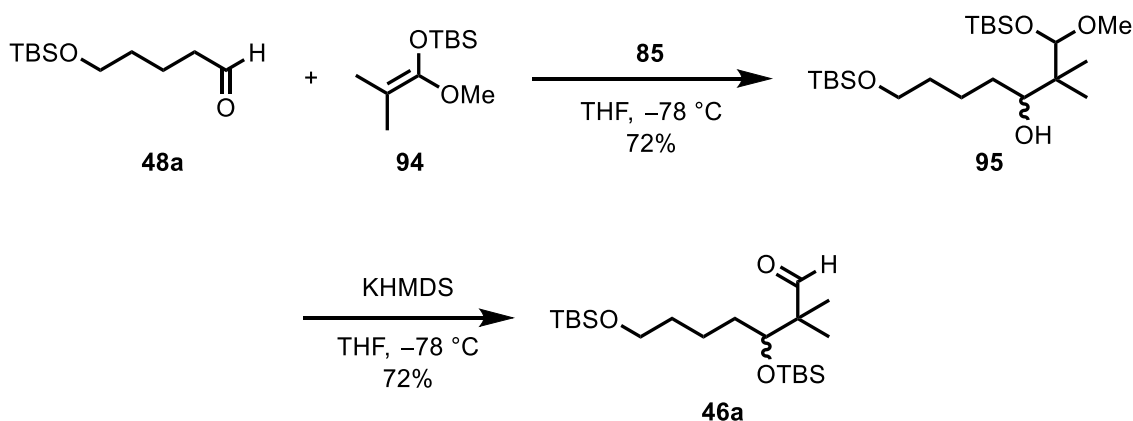
Schon KIYOKA *et al.* beschrieb, dass neben dem TMS-geschützten auch das TBS-geschützte Ketenacetal **90** eingesetzt werden kann. Durch die Verwendung des TBS-Ketenacetals **90** kommt es nicht zur Bildung des Esters sondern, durch die höhere Hydrolyse-Stabilität der TBS-Gruppe zum Acetal **91**. MEYERS *et al.* entdeckten in ihren Studien zu der Totalsynthese von Disorazol C<sub>1</sub>, dass sich dieses Acetal **91** unter basischen Bedingungen durch eine Silyl-Migration zum Aldehyd **93** umlagert (Schema 29).<sup>[72]</sup>



**Schema 29** – Umlagerung des Acetals **91** zum Aldehyd **93**.<sup>[72]</sup>

Dies hätte auf diese Arbeit angewendet den Vorteil, dass zum einen die Redox-Manipulation vom Ester **88** zum Aldehyd **46a** wegfallen würde, zum anderen müsste der sekundäre Alkohol nicht in einer separaten Stufe geschützt werden.

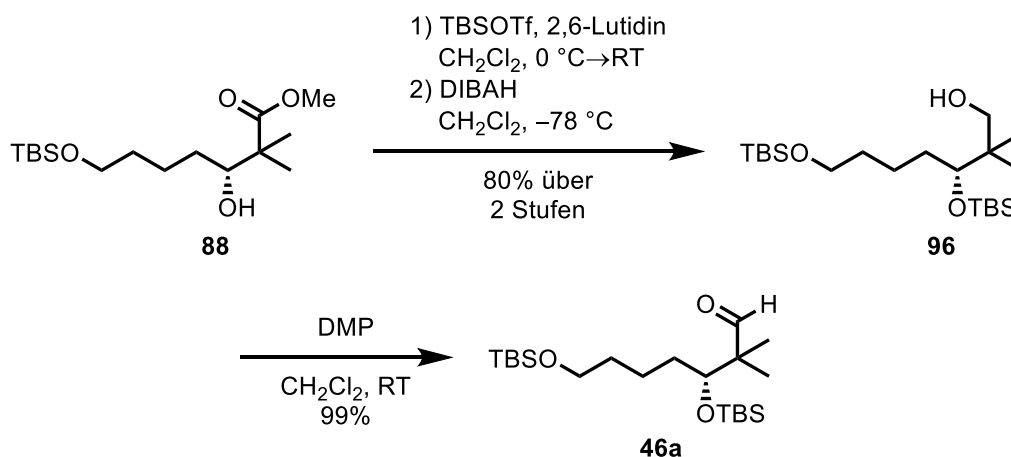
Es war möglich Aldehyd **48a** mit TBS-Ketenacetal **94**, das in einer Stufe ausgehend von Isobuttersäuremethylester dargestellt werden konnte,<sup>[73]</sup> umzusetzen und anschließend Acetal **95** in Aldehyd **46a** mit KHMDS zu überführen. Allerdings konnte der Enantiomerenüberschuss nicht bestimmt werden (Schema 30).



**Schema 30** – Darstellung des Aldehyds **46a** mittels einer Umlagerung.

Auf Grund des nicht bestimmaren Enantiomerenüberschuss wurde entschieden, die Synthese ausgehend von dem Ester **88** weiter zu entwickeln, auch wenn dies eine um drei Stufen längere Synthesesequenz bedeutete.

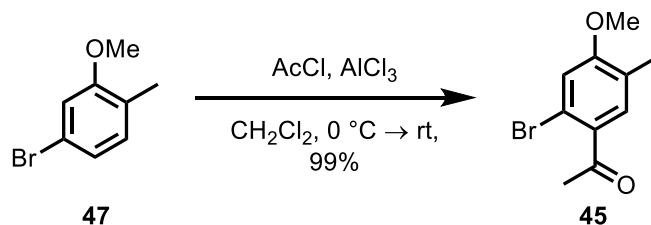
Die Schützung des sekundären Alkohols **88** gelang mit TBSOTf und 2,6-Lutidin in sehr guten Ausbeuten. Bei der darauffolgenden Reduktion des Esters **96** mit DIBAH konnte nur das zweifach reduzierte Produkt **96** isoliert werden. Dies ist durch die geminalen Methylgruppen zu erklären, welche die Ausbildung der tetraedrischen Zwischenstufe, die für die einfache Reduktion notwendig ist, auf Grund der Sterik unmöglich machen. Der Alkohol **96** wurde in der nächsten Stufe mittels DMP zum Aldehyd **46a** oxidiert; allerdings war eine säulenchromatographische Reinigung und Lagerung auf Grund der geringen Stabilität nicht möglich. Durch eine wässrige Aufarbeitung gelang es jedoch, **46a** in einer für die nächste Reaktion ausreichenden Reinheit zu erhalten (Schema 31). So konnte der Aldehyd **46a** in sechs Stufen ausgehend von 1,5-Pentandiol (**87**), in einer Gesamtausbeute von 41 % dargestellt werden. Somit lag die Gesamtausbeute der längeren Synthesesequenz im Vergleich mit der Umlagerungs-Route sogar um 10% höher.



**Schema 31** – Darstellung des Aldehyds **46a** aus dem Ester **88**.

### B.4.3.2 Aldolkondensation

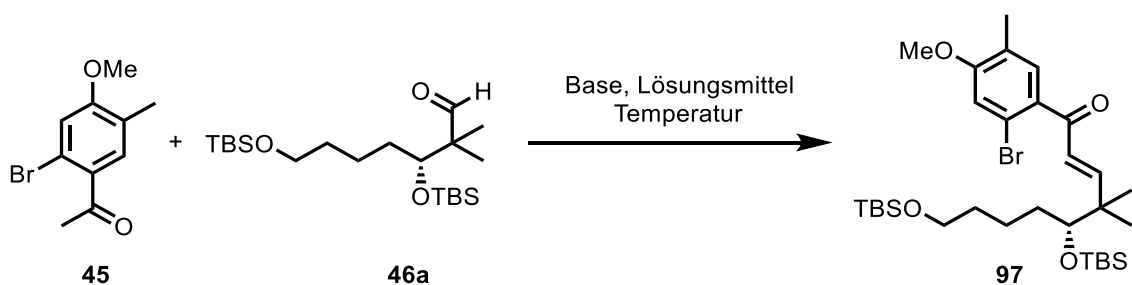
Das Acetophenon-Derivat **45** konnte in einer FRIEDEL-CRAFTS Acylierung aus dem kommerziell erhältlichen Anisol-Derivat **47** im Multigramm-Maßstab dargestellt werden (Schema 32).

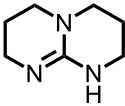
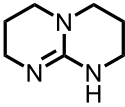


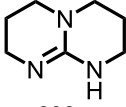
**Schema 32** – Darstellung des Acetophenon-Derivats **45**.

Für die darauffolgende Verknüpfung der beiden Bausteine **45** und **46a** über eine Aldolkondensation mussten Bedingungen entwickelt werden (Tabelle 5).

**Tabelle 5** – Entwicklung der Aldolkondensation.



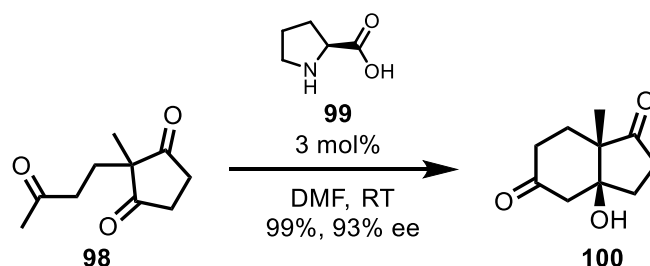
	Base	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Zeit [d]	Ausbeute [%]
<b>1</b>	KOH	MeOH	0	1	/
<b>2</b>	KOH	MeOH	50-70	1-5	28-64
<b>3</b>	NaH	MeOH	70	2	10
<b>4</b>	LDA	THF	0-24	1	49
<b>5</b>	DBU	THF	65	1	/
<b>6</b>	 <b>232</b>	THF	65	1	21
<b>7</b>	 <b>232</b>	Tol	100	2	41

8	 232	Tol	110	1	90
	+4 Å MS				

Unter den klassischen Bedingungen mit KOH als Base in Methanol, konnte unter den Literaturbedingungen bei 0 °C keine Produktbildung beobachtet werden (Eintrag 1).<sup>[74]</sup> Erst mit Erhöhung der Temperatur kam es zur Bildung des Kondensationsproduktes **97** in einer Ausbeute von 28-64% (Eintrag 2). Allerdings waren dafür zum einen sehr lange Reaktionszeiten von bis zu fünf Tagen notwendig, zum anderen konnte nie ein vollständiger Umsatz des Acetophenons **45** detektiert werden. Dabei kam es zusätzlich zur Zersetzung des Aldehyds **46a**. Daraufhin wurden weitere Basen in Kombination mit verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Durch Verwendung von NaH, LDA und DBU konnte keine Verbesserung der Ausbeute erzielt werden (Eintrag 3,4,5).<sup>[75]</sup> Auch Triazabicyclodecen (**232**, TBD) als Base in THF führte nicht zu einer Erhöhung der (Eintrag 6).<sup>[76]</sup> Allerdings konnte durch die Verwendung von Toluol und der dadurch erhöhten Siedetemperatur eine vermehrte Bildung des Kondensationsprodukts **97** beobachtet werden (Eintrag 7). Durch die Zugabe von 4Å Molsieb, welches das bei der Reaktion entstehende Wasser aufnimmt und somit die Gleichgewichtsreaktion nach dem Prinzip von LE CHATELIER auf die Seite des Produktes verschiebt, konnte die Ausbeute auf 90% gesteigert werden (Eintrag 8). Bei allen Reaktionen konnte ausschließlich das *E*-Isomer **97** beobachtet werden.

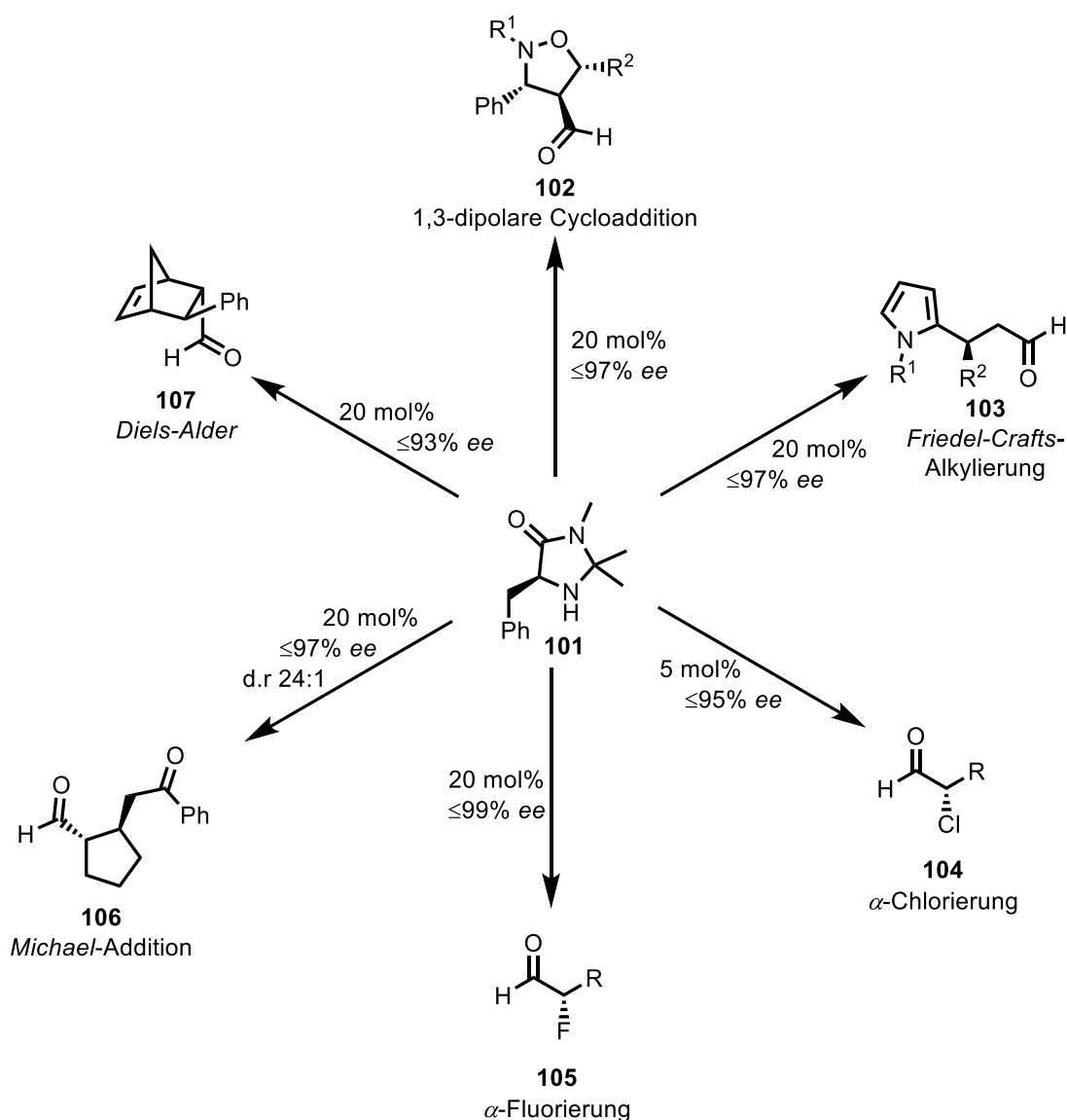
#### B.4.3.3 Enamin-katalysierte MICHAEL Addition

Einer der ersten asymmetrischen Enamin-katalysierten Umsetzungen ist die HAJOS-PARRISH-EDER-SAUER-WIECHERT Reaktion, wobei das Triketon **98** unter Prolin-Katalyse (**99**) chiral cyclisiert (Schema 33).<sup>[77]</sup>



**Schema 33** - HAJOS-PARRISH-EDER-SAUER-WIECHERT Reaktion.<sup>[77]</sup>

Auf Basis dieser Arbeit wurden zahlreiche weitere organokatalysierte Reaktionen entwickelt. Der Name MACMILLAN ist mit diesem Themengebiet eng verknüpft. So gelang es seiner Arbeitsgruppe ein chirales Imidazolidinon **101** darzustellen, welches in einer Vielzahl von chemischen Reaktionen Anwendung gefunden hat. So kann es in einer DIELS-ALDER Reaktion, einer 1,3-dipolaren Cycloaddition, einer FRIEDEL-CRAFTS Alkylierung, einer  $\alpha$ -Chlorierung, einer  $\alpha$ -Fluorierung oder einer intramolekularen MICHAEL Addition als Katalysator eingesetzt werden und generiert die jeweiligen Produkte **102-107** in sehr guten Selektivitäten (Schema 34).<sup>[39,78]</sup>

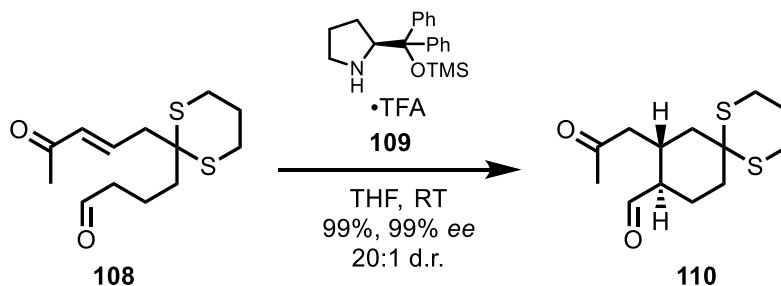


**Schema 34** – Ausgewählte Beispiel-Reaktionen mit den MACMILLAN-Katalysator **101**.<sup>[39,78]</sup>

Neben der Arbeit von LIST *et al.* zur intramolekularen MICHAEL Addition, die in dem Schema 34 dargestellt ist, sei auch noch auf die Arbeit von THOMSON *et al.* verwiesen.<sup>[40]</sup> In

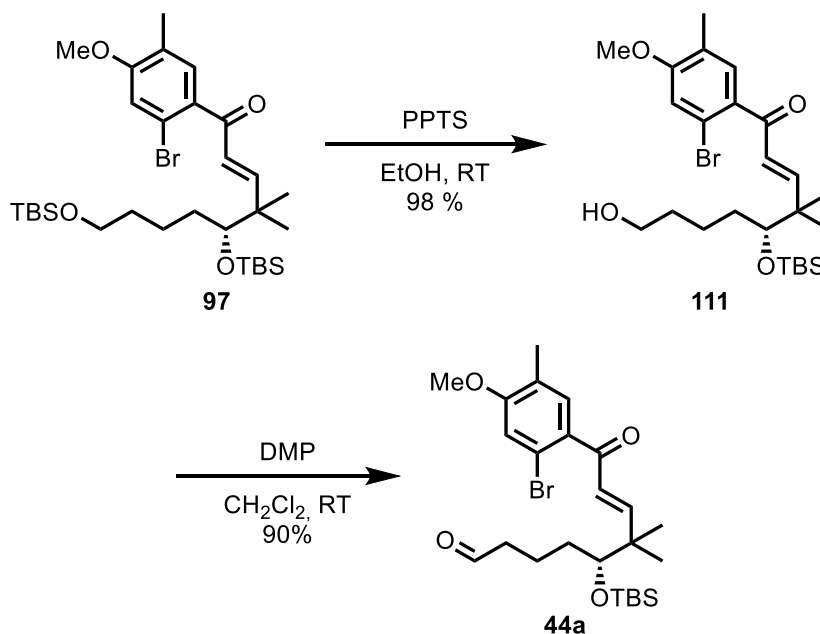


dieser wird eine intramolekulare MICHAEL Addition von **108** zu **110** beschrieben, wobei jedoch nicht der MACMILLAN-Katalysator, sondern ein chirales Pyrolidin-Derivat **109** <sup>[79]</sup> verwendet wird. Das Additions-Produkt **110** konnte dabei in einer exzellenten Ausbeute, sehr gutem Enantiomerenüberschuss und hervorragender Diastereoselektivität erhalten werden (Schema 35).



**Schema 35** – Intramolekulare asymmetrische MICHAEL Addition.<sup>[40]</sup>

Auf Basis dieser Arbeiten sollte Aldehyd **44a** in einer organokatalysierten, diastereoselektiven MICHAEL Addition umgesetzt werden. Dafür wurde die primäre TBS-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen abgespalten und der Alkohol **11** in quantitativer Ausbeute erhalten. Die darauffolgende Oxidation zum Aldehyd **44a** wurde mit DMP durchgeführt (Schema 36).

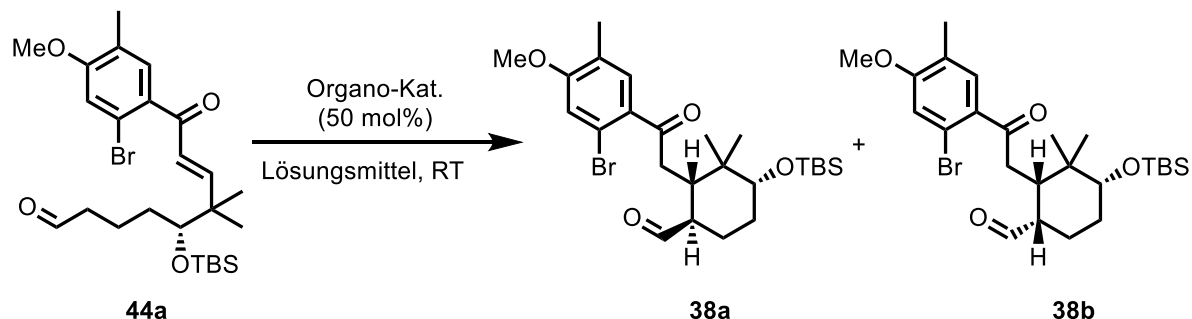


**Schema 36** – Entschützung und Oxidation des Alkohols **97**.

Allerdings zeigte es sich, dass auch dieser Aldehyd **44a** nicht stabil gegenüber einer säulenchromatographischen Aufarbeitung war. Also wurde er direkt nach der wässrigen Aufarbeitung in der MICHAEL Addition eingesetzt. Es wurden verschiedene Katalysatoren in

der MICHAEL Addition untersucht. Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Tabelle 6).

**Tabelle 6** – Screening des Organokatalysators.



	Kat	Lösungsmittel	Additiv	Ausbeute [%] <sup>a</sup>	d.r. [ <i>trans/cis</i> ] <sup>b</sup>	d.r. [ <i>trans/trans</i> ] <sup>b</sup>
1		DMF	/	/	/	/
2		THF	TFA	27	1:1	>20:1
3		THF	TFA	/	1.1:1	1:20
4		THF	TFA	/	/	/
5		THF	TFA	35	7:1	2:1

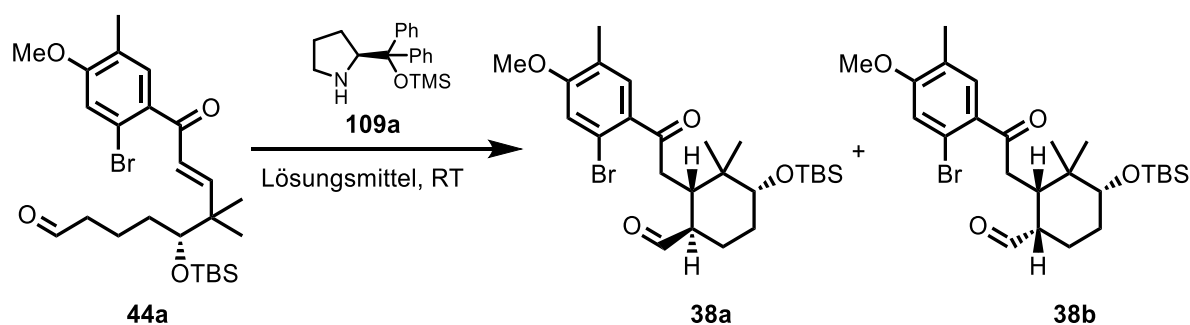
a) Isolierte Ausbeuten des *trans*-Produktes. b) Die Diastereoselektivitäten wurden anhand des Roh-NMRs nach der wässrigen Aufarbeitung bestimmt.

Es zeigte sich, dass keine Reaktion mit L-Prolin (**99**) in DMF stattfand (Eintrag 1). Bei dem L-Pyrrolidin-Derivat **109a** mit TFA als Additiv konnte das *trans*-Isomer **38a** in einer Ausbeute von 27% isoliert werden. Die Reaktion zeigte eine exzellente Diastereoselektivität der beiden *trans*-Isomere mit >20:1 zu dem gewünschten Isomer **38a**. Zwar trat das *cis*-Isomer **38b** in einem Verhältnis von 1:1 auf, welches jedoch gut mittels säulenchromatographischer

Reinigung abgetrennt werden konnte (Eintrag 2). TFA als Additiv, welches die Bildung des Enamins begünstigt und THF als Lösungsmittel wurden auf Grund der Literaturbedingungen eingesetzt.<sup>[40]</sup> Wurde das R-Derivat des Organokatalysators **109b** eingesetzt, zeigte sich die vermutete Umkehr der Diastereoselektivität der *trans*-Isomere **38a**. Eine Ausbeute wurde dabei nicht bestimmt, da der Versuch lediglich dazu diente, den Einfluss des Katalysators auf die Reaktion zu bestimmen (Eintrag 3). Bei der Verwendung des MACMILLAN-Katalysators **112** konnte kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 4). Es wurde ein weiteres Kontrollexperiment mit achiralem Pyrolidin (**113**) durchgeführt. Dabei wurde eine Diastereoselektivität zwischen den beiden *trans*-Isomeren **38a** von 2:1 beobachtet. Überraschend war eine Diastereoselektivität von 7:1 für das *trans/cis*-Verhältnis zu beobachten (Eintrag 5). Aus diesen Experimenten konnte der Schluss gezogen werden, dass die chirale Information an den Pyrolidin-Derivaten entscheidend für die Diastereoselektivitäten zwischen den beiden *trans*-Isomeren ist. Allerdings scheint sich der Rest an den Pyrolidin-Derivaten negativ auf die *trans/cis*-Selektivität auszuwirken und auch die Ausbeuten der Reaktion sind als moderat zu bezeichnen.

Daraufhin wurde sowohl versucht durch Veränderung der Reaktionsbedingungen eine höhere *trans/cis*-Diastereoselektivität, als auch eine höhere Ausbeute zu erreichen (Tabelle 7).

**Tabelle 7** – Lösungsmittel Screening der Organokatalyse.



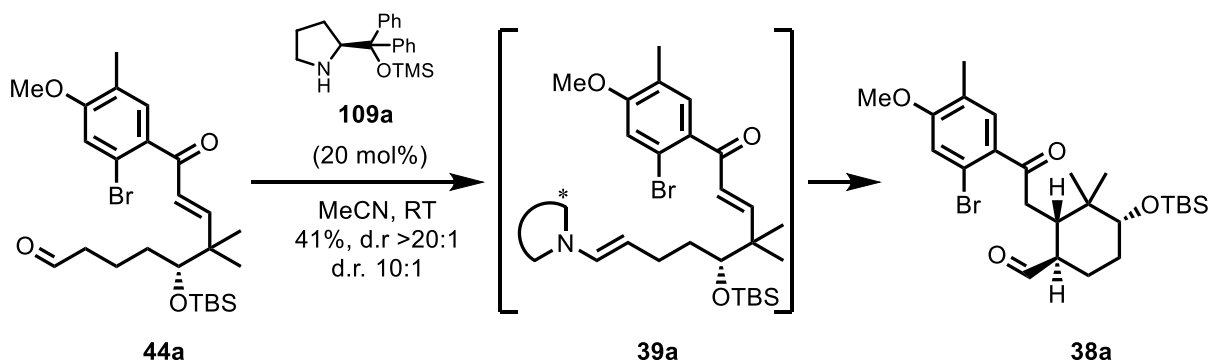
	Lösungsmittel	Kat.-Menge [mol%]	Additiv	Ausbeute [%] <sup>a</sup>	d.r. [ <i>trans/cis</i> ] <sup>b</sup>	d.r. [ <i>trans/trans</i> ] <sup>b</sup>
1	THF	50	TFA	27	1:1	>20:1
2	THF	50	/	/	/	/
3	MeOH	25	TFA	/	/	/
4	MeCN	50	TFA	18	1.8:1	>20:1
5	MeCN	50	/	35	8:1	>20:1

<b>6</b>	MeCN	20	/	50	2:1	>20:1
<b>7</b>	MeCN	10	/	36	5:1	>20:1
<b>8</b>	MeCN	2x10 <sup>c</sup>	/	41	10:1	>20:1
<b>9</b>	Aceton	50	/	48	5:1	>20:1
<b>10</b>	Aceton	20	/	27	>20:1	>20:1
<b>11</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10		28	2.5:1	>20:1

a) Isolierte Ausbeuten des *trans*-Produktes. b) Die Diastereoselektivitäten wurden anhand des Roh-NMRs nach der wässrigen Aufarbeitung bestimmt. c) Bei der Reaktion wurde nach 1d noch einmal 10 mol% Katalysator nachgegeben und die Reaktion wurde von 10 °C auf RT erwärmt.

Die Reaktionszeit aller untersuchten Reaktionen lag zwischen 1-4 Tagen, wobei kein Einfluss der Reaktionszeit auf die Selektivität oder Ausbeute beobachtet werden konnte. Dagegen hatte das Lösungsmittel einen entscheidenden Einfluss. THF zeigte eine mäßige Ausbeute mit guter *trans/trans*- aber schlechter *trans/cis*-Selektivität (Eintrag 1). Wurde die Reaktion ohne TFA durchgeführt, kam es zu keinem Umsatz (Eintrag 2). Auch in protischem Lösungsmittel kam es zu keiner Reaktion (Eintrag 3). Dagegen kam es in Acetonitril mit TFA zu einer schlechteren Ausbeute als mit THF bei etwas besserer Selektivität (Eintrag 4). Durch den Verzicht auf das Additiv zeigte sich eine starke Erhöhung der *trans/cis*-Selektivität bei moderater Ausbeute (Eintrag 5). Wurde die Katalysator-Menge auf 20 mol% erniedrigt, stieg die Ausbeute auf 50%; die Selektivität nahm jedoch ab (Eintrag 6). Dagegen erhöhte sich die Selektivität bei 10 mol% wieder, allerdings mit schlechterer Ausbeute (Eintrag 7). Durch die Zugabe des Katalysators in zwei Portionen konnte die Ausbeute, bei sehr guter *trans/cis*-Selektivität, auf 41% gesteigert werden (Eintrag 8). Der Wechsel des Lösungsmittels auf Aceton lieferte ähnlich gute Ergebnisse, allerdings war entweder die Selektivität im Vergleich zu Eintrag 8 schlechter (Eintrag 9), oder aber die Ausbeute (Eintrag 10). Dichlormethan lieferte keine besseren Ergebnisse (Eintrag 11).

Damit zeigte sich, dass der beste Kompromiss zwischen Ausbeute und Selektivität in der zweimaligen Zugabe des Katalysators **109** lag (Eintrag 8, Schema 37).



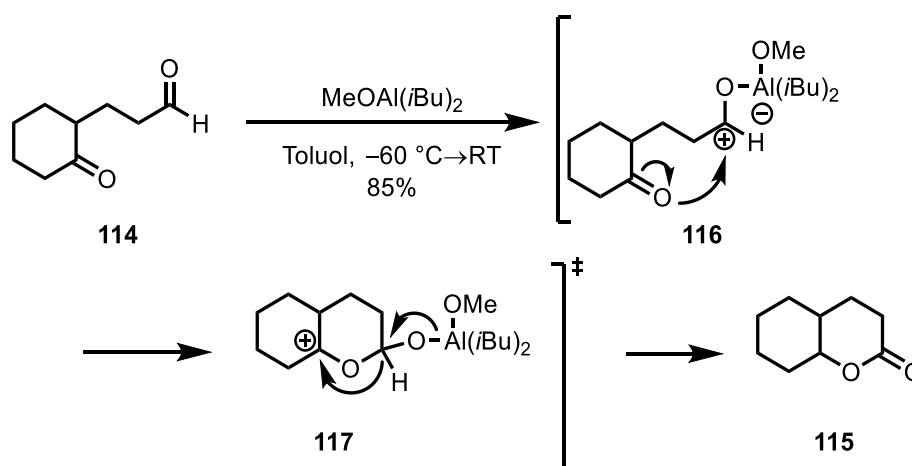
**Schema 37** – Optimierte Reaktionsbedingungen der Enamin-Katalyse.

Die im Allgemeinen eher geringen Ausbeuten konnten auf die Instabilität des entstehenden Aldehyds **38a** zurückgeführt werden, so kam es teilweise zur Zersetzung bei der säulenchromatographischen Reinigung. Daher wurde versucht diese Reinigung zu umgehen und direkt das Rohprodukt in der nächsten Stufe einzusetzen. Allerdings musste bei großen Ansätzen die Reaktionszeit auf sechs Tage verlängert werden. Es wurde versucht diese durch Erhöhung der Temperatur zu beschleunigen, jedoch ohne Erfolg.

#### B.4.3.4 TISHCHENKO Reaktion

ORGAN *et al.* beschrieben 1991 das erste Mal eine intramolekulare TISHCHENKO Reaktion zum Aufbau eines Lactons **115**.<sup>[41]</sup>

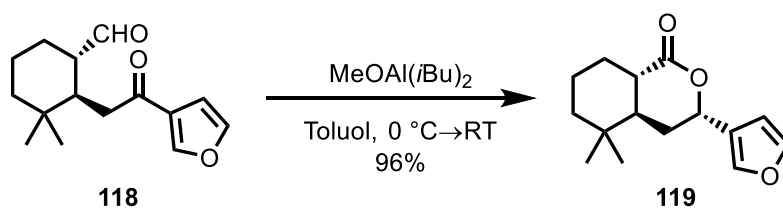
Dabei postulieren die Autoren folgenden Mechanismus, der über Deuterierungs-Experimente verifiziert werden konnte (Schema 38).<sup>[41]</sup>



**Schema 38** – Mechanismus der intramolekularen TISHCHENKO Reaktion.<sup>[41]</sup>

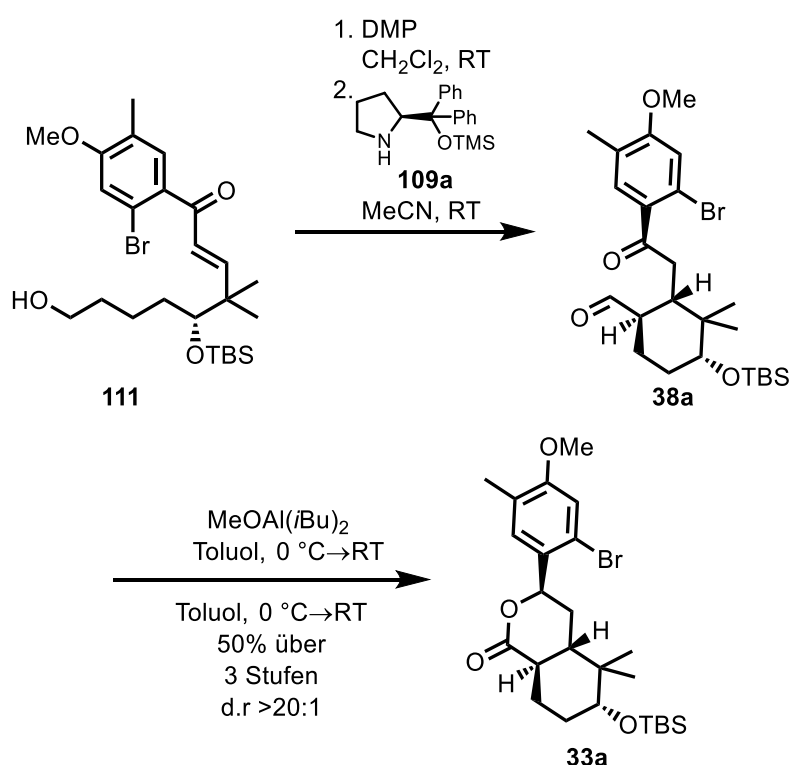
Es kommt zur Anlagerung der *in situ* aus DIBAH und MeOH dargestellten Lewissäure, an den Aldehyd **114**. Das dadurch entstehende Carbokation **116** wird von dem Sauerstoffatom der Keto-Gruppe nukleophil angegriffen und durch 1,3-Hydrid-Shift mit anschließender Abspaltung der Lewissäure wird Lacton **115** gebildet.

LIST *et al.* beschreiben in ihrer Synthese von Ricciocarpin A (**119**) die gleiche Reaktion am *trans*-Ketoaldehyd **118**.<sup>[42]</sup> Die *trans*-Konfiguration führt zu einer hoch diastereoselektiven Reaktion, bei der das Hydrid von der gleichen Seite wie der Aldehyd übertragen wird (Schema 39).



**Schema 39** – Intramolekulare TISHCHENKO Reaktion zum Aufbau von Ricciolepin A (**119**).<sup>[42]</sup>

Analog konnte Ketoaldehyd **38a** zum Lacton **33a** in 50% ausgehend von Alkohol **111** über drei Stufen umgesetzt werden. Dabei konnte nur das beschriebene Diastereomer **33a** isoliert werden (Schema 40).



**Schema 40** – Darstellung des Lactons **33a**.

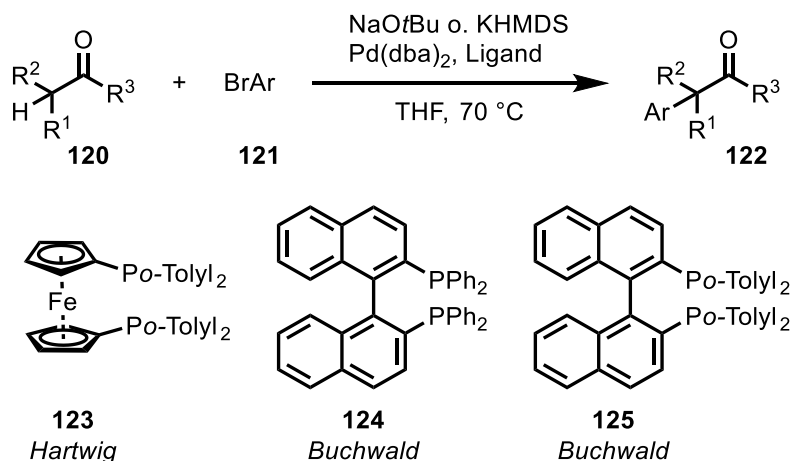
In dieser Synthesesequenz wurden drei Stereozentren aufgebaut mit einem Diastereomerenverhältnis von  $>20:1$ , wobei die letzte Umsetzung substratkontrolliert ablief. Durch die direkte Umsetzung der Aldehyde konnte auch die Problematik der Instabilität umgangen werden.

## B.4.4 Aryl-Enolat-Kupplung und Abschluss der Synthese

### B.4.4.1 Aryl-Enolat-Kupplung.

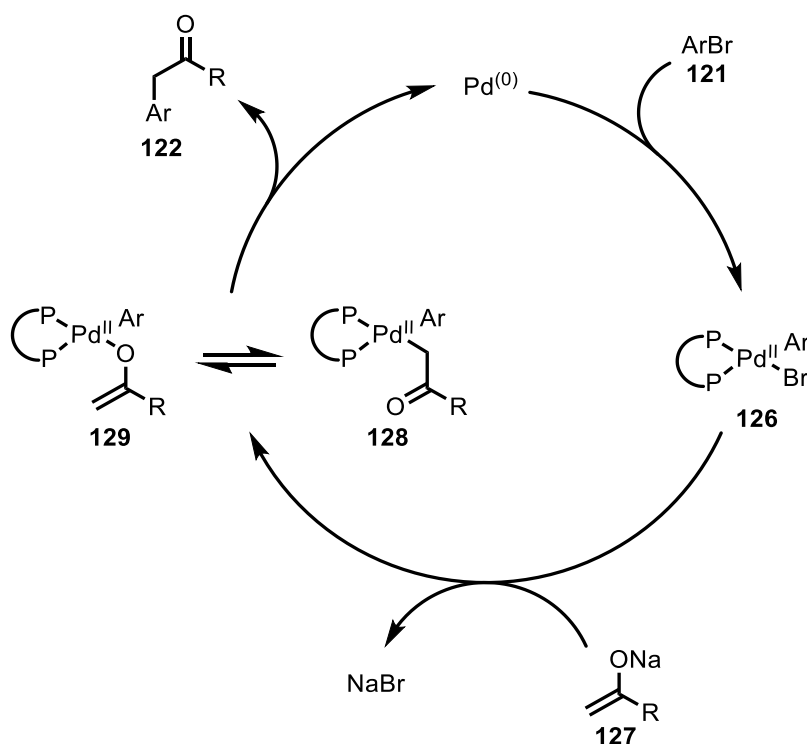
Am fertigen Lacton **33a** konnte nun die Palladium-katalysierte Aryl-Enolat-Kupplung untersucht werden. Pionierarbeiten auf diesem Gebiet wurden von den Arbeitsgruppen

BUCHWALD und HARTWIG veröffentlicht.<sup>[80,81]</sup> Beide Gruppen entwickelten fast gleichzeitig die Methode der direkten  $\alpha$ -Arylierung von Ketonen **120**, mit dem Unterschied, dass in der Gruppe von BUCHWALD BINAP-Derivate **124**, **125** als Liganden und bei HARTWIG ein Ferrocen-Derivat **123** eingesetzt wurde (Schema 41).



**Schema 41** -  $\alpha$ -Arylierung von Ketonen nach HARTWIG und BUCHWALD.<sup>[80,81]</sup>

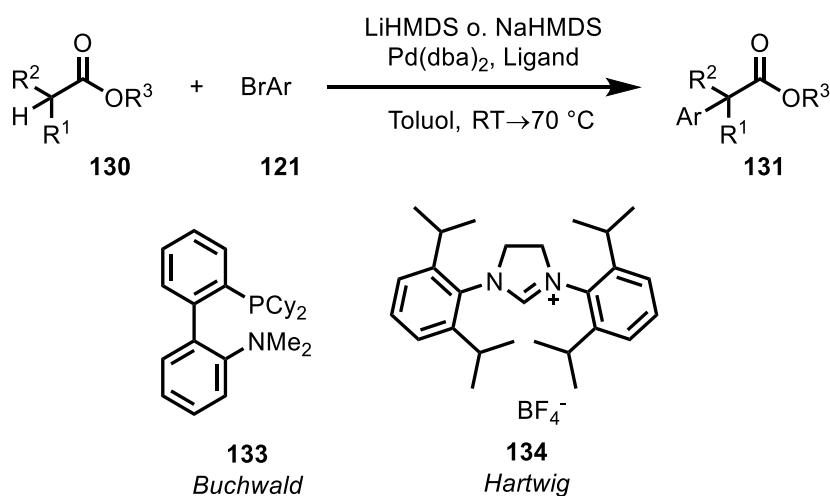
Es zeigte sich, dass die Sterik der Liganden von entscheidender Bedeutung ist: Sterisch anspruchsvollere Liganden lieferten bessere Ausbeuten und unterdrückten die zweifache Alkylierung. Es wird dazu folgender Mechanismus postuliert (Schema 42).<sup>[81]</sup>



**Schema 42** – Postulierter Mechanismus der  $\alpha$ -Arylierung.<sup>[81]</sup>

Es kommt zur oxidativen Addition des mit dem Palladium-Katalysator in die Kohlenstoff-Brom-Bindung des Arylbromid **121** zum Intermediat **126**, gefolgt vom Austausch des Bromids mit dem Enolat zu den Intermediaten **128** und **129**, welche im Gleichgewicht vorliegen. Abschließend erfolgt eine reduktive Eliminierung des Intermediates **128** oder **129** und das arylierte Produkt **122** sowie die Pd<sup>0</sup>-Spezies wird gebildet. Bei dem Intermediat **128** könnte es auch zu einer  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung kommen, die Autoren postulieren aber, dass dies durch den Einsatz des sterisch anspruchsvollen Liganden unterdrückt wird.

Im Laufe der Jahre wurde diese Methode weiter entwickelt und es wurden viele Liganden entwickelt, die eine größere Substratbreite zulassen.<sup>[82]</sup> Dabei zeigten wiederum die Gruppen von BUCHWALD und HARTWIG, dass neben Ketonen auch Ester **130** in der direkten Kupplung eingesetzt werden können. Bei beiden Methoden werden HMDS-Basen verwendet und im Wesentlichen unterscheiden sich die beiden Methoden nur in der Wahl der Liganden. Während die Gruppe um BUCHWALD den Biaryl-Liganden DavePhos (**133**) nutzte<sup>[37]</sup>, verwendete die Gruppe von HARTWIG einen NHC-Liganden **134** (Schema 43).<sup>[38,83]</sup>

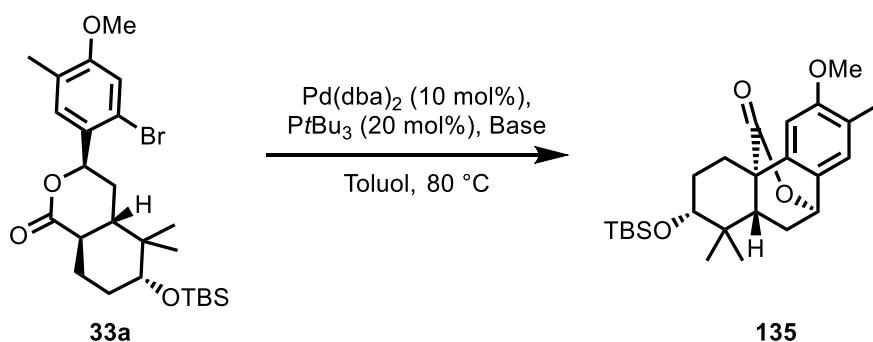


**Schema 43** -  $\alpha$ -Arylierung von Estern nach HARTWIG und BUCHWALD.<sup>[37][38,83]</sup>



Aufbauend auf diesen  $\alpha$ -Arylierungen wurde unter den von HARTWIG *et al.* weiterentwickelten Bedingungen ein Basen-Screening der intramolekularen Enolat-Kupplung des Lactons **33a** durchgeführt.<sup>[84]</sup> Dabei wurde  $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{PtBu}_3$  als Katalysatoren-System verwendet. In der Literatur wird eine Temperaturspanne von Raumtemperatur bis 60 °C angegeben. Im Falle der Kupplung des Lactons **33a** waren allerdings 80 °C nötig (Tabelle 8).

**Tabelle 8** – Basen-Screening der intramolekularen Enolat-Kupplung.

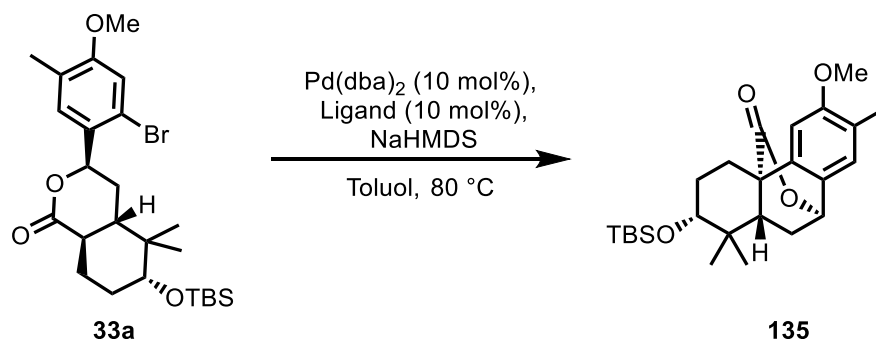


	Base	Ausbeute [%]
1	LDA	Zersetzung
2	LiHMDS	Kein Umsatz
3	NaHMDS	37
4	KHMDS	Zersetzung
5	KOtBu	Zersetzung
6	NaOtBu	Zersetzung
7	NaH	Kein Umsatz

Bei der Verwendung von LDA kam es lediglich zur Bildung eines komplexen Produktgemisches (Eintrag 1). Das gleiche Ergebnis konnte bei der Verwendung von Alkoxid-Basen beobachtet werden (Eintrag 5,6). Wurde NaH eingesetzt, konnte kein Umsatz detektiert werden. Interessant war das Ergebniss der Reaktion mit HMDS Basen. So zeigte sich bei LiHMDS kein Umsatz, während bei NaHMDS 37% des cyclisierten Produktes **135** erhalten wurde (Eintrag 2,3). Wurde anstelle von NaHMDS, KHMDS eingesetzt, kam es zur Zersetzung des Lactons **33a** (Eintrag 4). Daraus lässt sich ableiten, dass das Gegenion des Enolats in der Kupplung ein entscheidender Faktor ist.

Auf Grund der Tatsache, dass es nur bei der Verwendung von NaHMDS zur Produktbildung kam (Tabelle 9, Eintrag 3), wurde dieses System auf weitere Liganden hin getestet (Tabelle 9).

**Tabelle 9** – Liganden-Screening der intramolekularen Enolat-Kupplung.



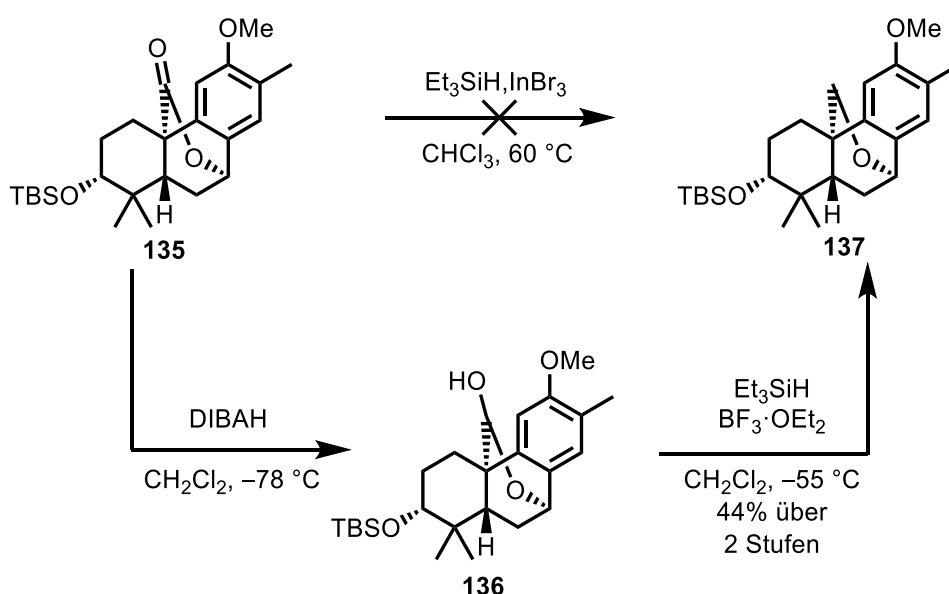
	<b>Ligand</b>	<b>Ausbeute</b>
		<b>[%]</b>
<b>1</b>	$[(\text{P}t\text{Bu}_3)\text{PdBr}]_2$	/
<b>2</b>	DavePhos ( <b>133</b> )	21
<b>3</b>	NHC <b>134</b>	33
<b>4</b>	NHC <b>134</b> <sup>a</sup>	98

a) Aufarbeitung mit neutralem Alox

Durch die Verwendung des  $[(\text{P}t\text{Bu}_3)\text{PdBr}]_2$  Katalysators konnte kein Umsatz erzielt werden (Eintrag 1). Bei der Reaktion mit DavePhos (**133**) kam es zwar zur Produktbildung, allerdings in einer schlechten Ausbeute von 21% (Eintrag 2).<sup>[37]</sup> Auch bei der Verwendung des NHC-Liganden **134** lag die Ausbeute in einem ähnlichen Rahmen (Eintrag 3).<sup>[36]</sup> Es zeigte sich jedoch, dass unter Verwendung des NHC-Liganden **134** und einer veränderten Aufarbeitung - anstelle von Silica wurde neutrales Alox verwendet – ein starker Anstieg der Ausbeute zu verzeichnen war (Eintrag 4). Dies ließe sich damit erklären, dass Silica leicht sauer ist und es vermutlich zu einer Öffnung des Lactons **33a** bei der säulenchromatographischen Reinigung führt. Allerdings konnte die entsprechende Säure nicht isoliert werden.

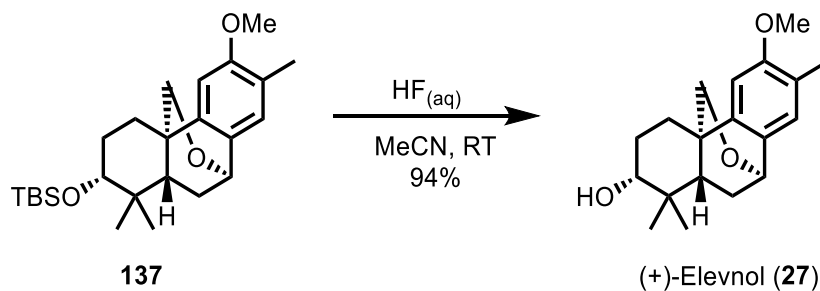
#### B.4.4.2 Abschluss der Synthese

Mit der erfolgreichen Enolat-Kupplung konnte das Grundgerüst des Naturstoffes aufgebaut werden. Zum Abschluss der Synthese musste das Lacton **33a** noch zum Ether **137** reduziert und die TBS-Gruppe abgespalten werden. Die Reduktion des Lactons **33a** zum Ether **137** sollte einstufig durch die Umsetzung mit  $\text{InBr}_3$  und Triethylsilan durchgeführt werden. Es konnte unter den Literaturbedingungen aber kein Produkt **137** isoliert werden.<sup>[85]</sup> Daraufhin wurde entschieden eine zweistufige Synthesesequenz zu verfolgen.<sup>[86]</sup> Dabei wurde in der ersten Stufe das Lacton mit DIBAH in das Lactol **136** überführt. Im zweiten Schritt erfolgte eine kationische Hydrierung mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  und  $\text{Et}_3\text{SiH}$  des Halbacetals **136** zum Ether **137** (Schema 44).



**Schema 44** – Reduktion des Lactons **135** zum Ether **137**.

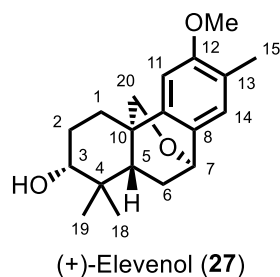
Auf diese Weise konnte der Ether **137** in einer Ausbeute von 44% über zwei Stufen erhalten werden. Die finale Entschützung erfolgte mit  $\text{HF}$  in MeCN in 94% Ausbeute zum Elevenol (**27**) (Schema 45).



**Schema 45** – Finale Entschützung des TBS-Ethers **137** zu Elevenol (**27**).

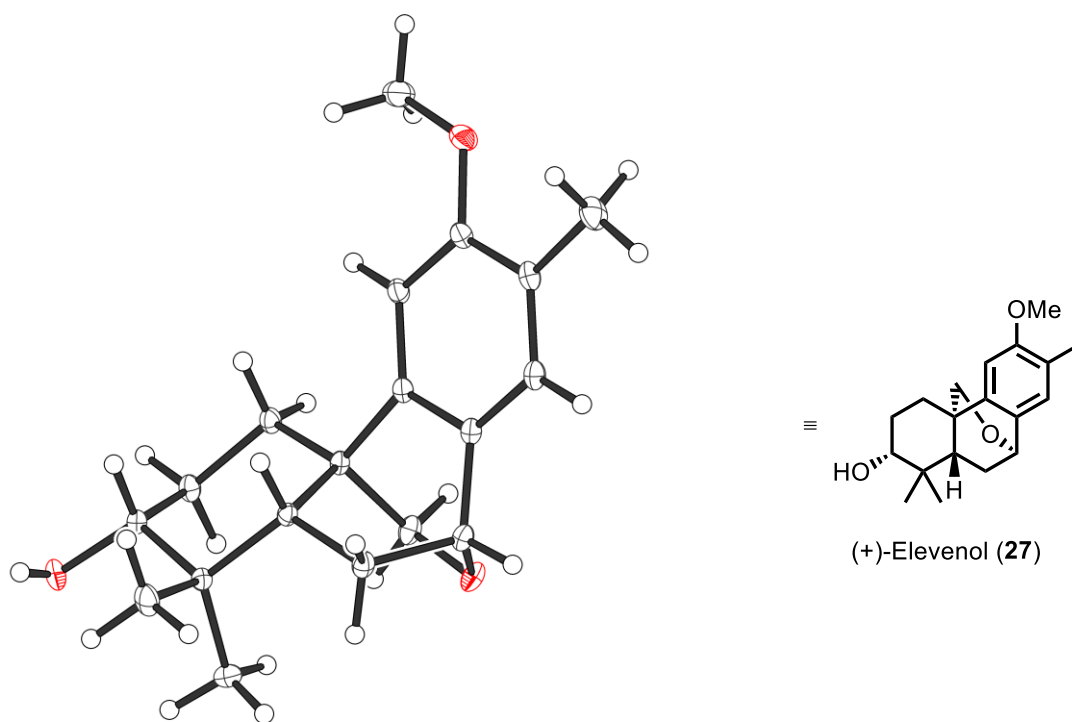
Elevenol (**27**) stimmte in den analytischen Daten mit denen der Isolierer überein (Tabelle 10).

**Tabelle 10** – Vergleich des synthetisierten mit dem isolierten (+)-Elvenol (**27**).



Nr	Isoliertes Produkt <sup>[26]</sup>	Synthetisiertes Produkt	Isoliertes Produkt <sup>[26]</sup>	Synthetisiertes Produkt
	CDCl <sub>3</sub> (500 MHz) $\delta$ H (J in Hz)	CDCl <sub>3</sub> (500 MHz) $\delta$ H (J in Hz)	CDCl <sub>3</sub> (100 MHz) $\delta$ C	CDCl <sub>3</sub> (126 MHz) $\delta$ C
<b>1</b>	2.15, m	2.16, m	26.8	27.0
	1.83, m	1.82, m		
<b>2</b>	1.86, m	1.85, m	27.2	27.4
	1.75, m	1.75, m		
<b>3</b>	3.38, dd (11.2, 3.6)	3.38, dd (11.5, 3.9)	78.9	79.1
<b>4</b>			39.4	39.6
<b>5</b>	1.27, ddd (11.6, 6.0, 1.6)	1.27, ddd (11.5, 6.0, 1.8)	42.8	43.0
<b>6</b>	2.13, m	2.13, m	29.9	29.9
	1.58, ddd (13.2, 11.6, 2.0)	1.58, ddd (13.3, 11.5, 1.9)		
<b>7</b>	4.82, dd (3.6, 2.0)	4.82, dd (3.6, 1.9)	69.9	70.1
<b>8</b>			131.1	131.1
<b>9</b>			144.6	144.8
<b>10</b>			37.6	37.6
<b>11</b>	6.67, s	6.67, s	101.8	102.0
<b>12</b>			157.4	157.6
<b>13</b>			124.0	124.2
<b>14</b>	7.01, s	7.01, s	125.5	125.7
<b>15</b>	2.22, s	2.22, s	15.9	16.1
<b>18</b>	0.96, s	0.96, s	28.1	28.2
<b>19</b>	1.16, s	1.16, s	14.3	14.5
<b>20</b>	4.29, d (8.8)	4.29, d (8.4)	67.5	67.7
	2.83, dd (8.8, 1.6)	2.82, dd (8.4, 1.9)		
<b>OMe</b>	3.86, s	3.86, s	55.6	55.7

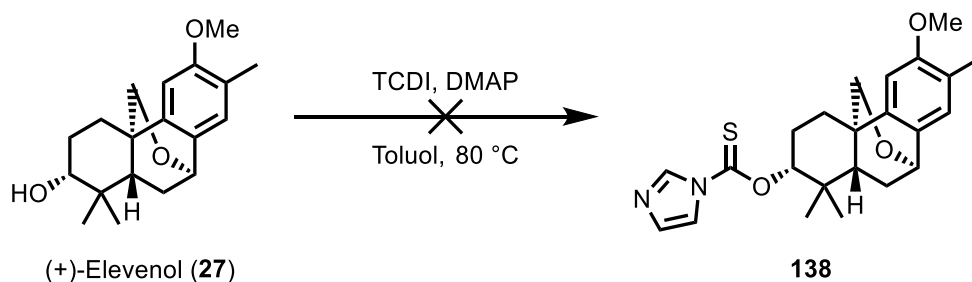
Auch der spezifische Drehwert konnte bestätigt werden ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +57$  (c 0.50,  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +54$  (c 0.25,  $\text{CHCl}_3$ )<sup>[26]</sup>). Des Weiteren gelang es, eine Kristallstruktur des Naturstoffes zu erhalten, welche als endgültige Bestätigung der Struktur diene (Abbildung 6).



**Abbildung 6** – Kristallstruktur von Elevenol (27).

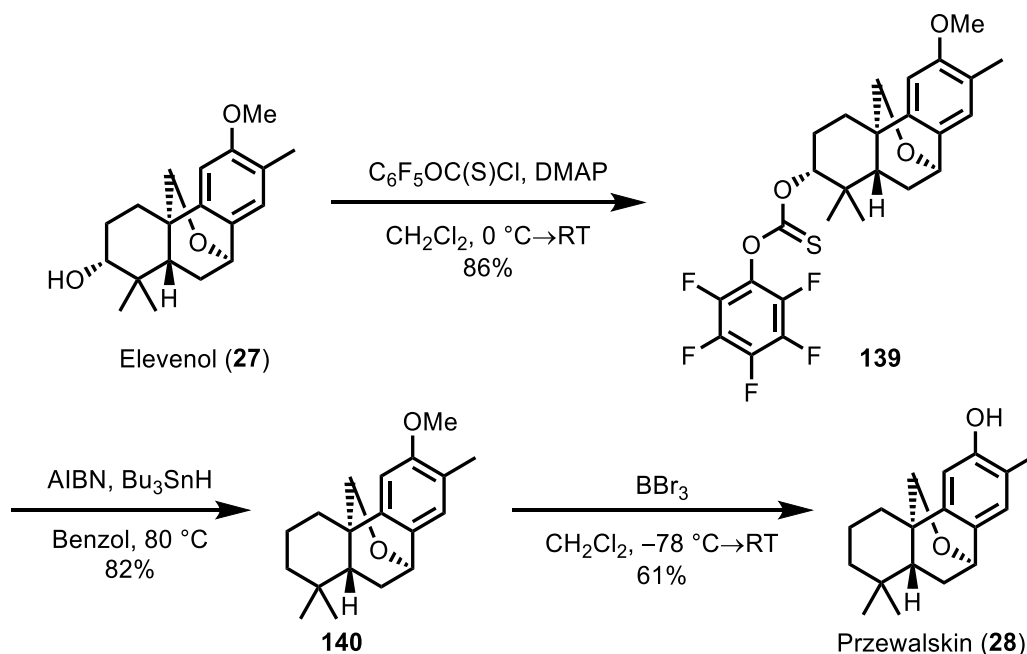
### B.4.5 Von (+)-Elevenol (27) zu (+)-Przewalskin (28)

Für die Synthese von (+)-Przewalskin (28) ausgehend von (+)-Elevenol (27) mussten die Hydroxy-Gruppe und der Methylether gespalten werden. Die Deoxygenierung sollte dabei mittels einer BARTON-MCCOMBIE Reaktion erfolgen. Dafür sollte (+)-Elevenol (27) in den Thioester **138** überführt werden, allerdings konnte bei der Umsetzung mit TCDI kein Umsatz beobachtet werden (Schema 46).<sup>[87]</sup>



**Schema 46** – Versuchte Überführung des Elevenols (27) in den Thioester (138).

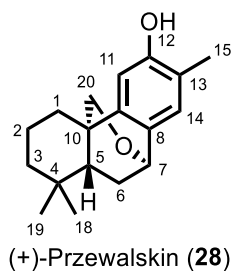
Erst durch die Umsetzung mit Chlorthioformiat gelang die Synthese des Thioesters **139** in 86% Ausbeute.<sup>[88]</sup> Der Thioester **139** wurde unter radikalischen Bedingungen abgespalten und das deoxygenierte Produkt **140** in 82% erhalten. Die finale Spaltung des Methylethers **140** erfolgte mit  $\text{BBr}_3$  in 61% Ausbeute (Schema 47).



**Schema 47** – Darstellung des Thioester **139** und finale Etherspaltung.

Das synthetisierte (+)-Przewalskin (**28**) stimmte in den analytischen Daten mit denen der Isolierer überein (Tabelle 11). Allerdings handelt es sich bei dem synthetisierten Naturstoff **28** um das andere Enantiomer im Vergleich mit dem isolierten. Dies konnte mit dem spezifischen Drehwert bestimmt werden  $[(c\ 0.55, \text{CHCl}_3) [\alpha]_{\text{D}}^{25} = +37, [\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82 (c\ 0.25, \text{CHCl}_3)^{[89]}]$ . Auf Grund HMBC-Korrelationen wurden die Kohlenstoff C8 und C13 im Vergleich mit den von den Isolierern beschriebenen Daten korrigiert.

**Tabelle 11** – Vergleich des synthetisierten mit dem isolierten (+)-Przewalskin (**28**).

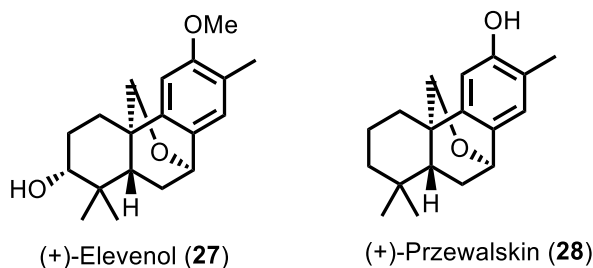


Nr	Isoliertes Produkt <sup>[30]</sup>	Synthetisiertes Produkt	Isoliertes Produkt <sup>[30]</sup>	Synthetisiertes Produkt
	Pyridin d <sub>5</sub> (100 MHz) $\delta\text{H}$ (J in Hz)	Pyridin d <sub>5</sub> (500 MHz) $\delta\text{H}$ (J in Hz)	Pyridin d <sub>5</sub> (25 MHz) $\delta\text{C}$	Pyridin d <sub>5</sub> (126 MHz) $\delta\text{C}$
1	1.83, td (13, 13, 4.8)	1.87 td (13.3, 4.1)	29.4	29.3
	1.67, m	1.64, m		
2		1.54, m	19.6	19.5
		1.45, m		
3	1.01, m	1.05, m	42.0	41.8
	1.40, m	1.43, m		
4			34.3	34.3
5	1.15, m	1.20, m	44.1	43.9
6	2.05, ddd (12.0, 6.1, 3.7)	2.09, ddd (13.0, 6.1, 3.7)	31.3	31.3
	1.57, m	1.57, m		
7	4.89, dd (3.5, 1.8)	4.97, dd (3.6, 1.9)	71.0	70.7
8 <sup>a</sup>			122.2	131.5
9			146.6	146.6
10			38.4	38.3
11	6.93, s	7.07, s	107.4	107.5
12			156.4	156.8
13 <sup>a</sup>			131.4	122.2
14	7.04, s	7.09, s	126.2	126.3
15	2.41, s	2.52, s	16.4	16.8
18	0.77, s	0.78, s	33.2	33.3
19	1.12, s	1.15, s	21.2	21.3
20	4.34, d (8.3)	4.40, d (8.3)	68.6	68.6
	2.89, dd (8.3, 1.9)	3.01, dd (8.3, 1.9)		

a) Auf Grund von HMBC-Korrelationen wurde C8 und C13 korrigiert.

## B.5 Zusammenfassung – Elevenol

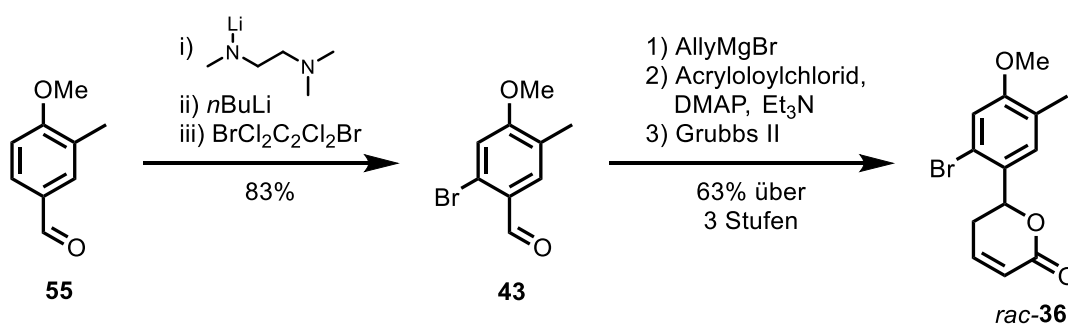
In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden Naturstoffe (+)-Elevenol (**27**) und (+)-Przewalskin (**28**) erstmals erfolgreich und enantiomerenrein synthetisiert (Abbildung 7). Dabei konnte (+)-Elevenol (**27**) in einer 14-stufigen Synthese in einer Gesamtausbeute von 7% dargestellt werden. Ausgehend von (+)-Elevenol (**27**) konnte ein weiteres Dinorditerpen (+)-Przewalskin (**28**) in 17 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 3% synthetisiert werden.



**Abbildung 7** – Strukturen von (+)-Elevenol (**27**) und (+)-Przewalskin (**28**).

Die Synthese kann in die Darstellung des Lactons **33**, die intramolekulare Aryl-Enolat Kupplung und den Abschluss der Synthese unterteilt werden. Für die Darstellung des Lactons **33** wurden zwei verschiedene Ansätze verfolgt: die (1) DIELS-ALDER und die (2) TISHCHENKO-Enamin-Route.

(1) Bei der DIELS-ALDER Route wurde zuerst eine Synthese zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton **36** entwickelt. Dieses konnte ausgehend vom kommerziell erhältlichen Benzaldehyd **55** in fünf Stufen racemisch dargestellt werden (Schema 48).



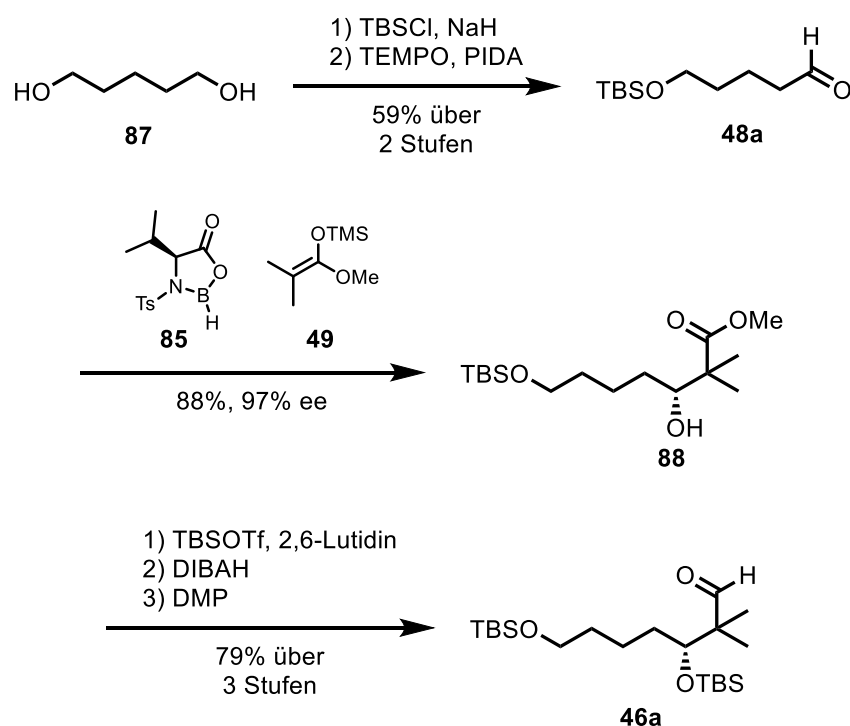
**Schema 48** – Racemische Darstellung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **36**.

Allerdings war es nicht möglich das Lacton **36** unter der Katalyse von Lewis-Säuren oder unter thermischen Bedingungen mit verschiedenen Dienen in einer DIELS-ALDER Reaktion umzusetzen.



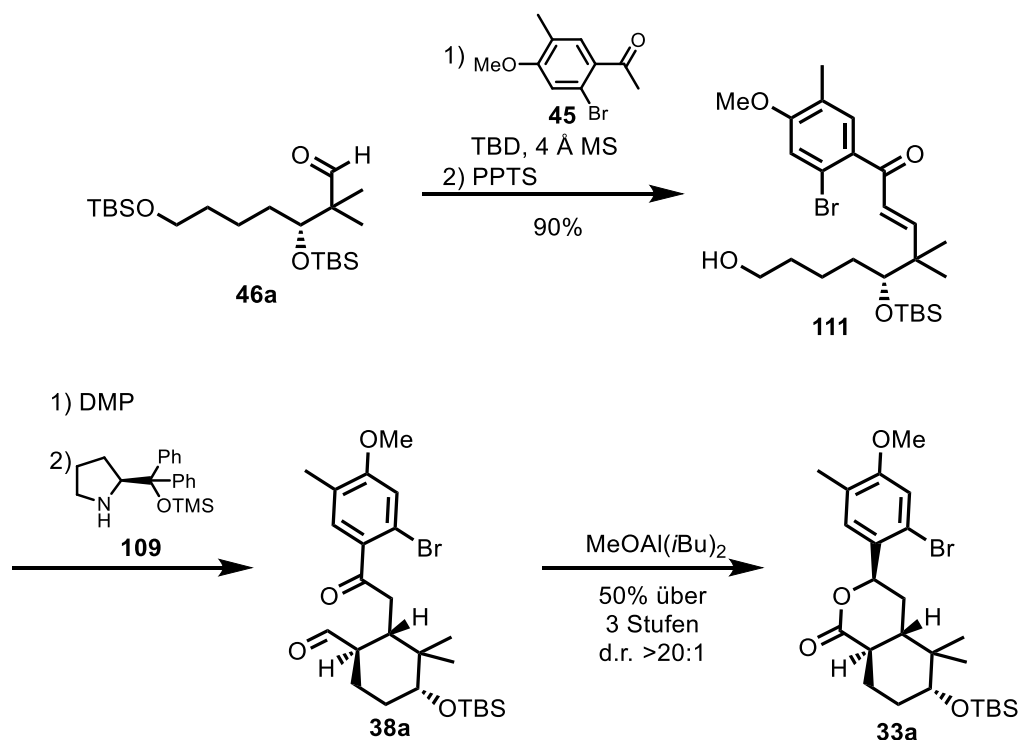
(2) In der TISHCHENKO-Enamin-Route wurde ausgehend von Pentandiol (**87**) das Lacton **33** in neun Stufen erfolgreich synthetisiert. Dabei waren die asymmetrische MUKAIYAMA Addition, die Enamin katalysierte MICHAEL Addition und die TISHCHENKO Reaktion die Schlüsselschritte.

In einer zweistufigen literaturbekannten Synthesesequenz konnte Pentandiol **87** in den Aldehyd **84a** überführt werden. Dieser konnte dann erfolgreich in der von KIYOOKA<sup>[71]</sup> entwickelten MUKAIYAMA Aldol-Addition eingesetzt werden, dabei konnte die Reaktion mit sehr guten Ausbeuten und im Vergleich zur Literatur mit verbessertem Enantiomerenüberschuss durchgeführt werden (Schema 49).



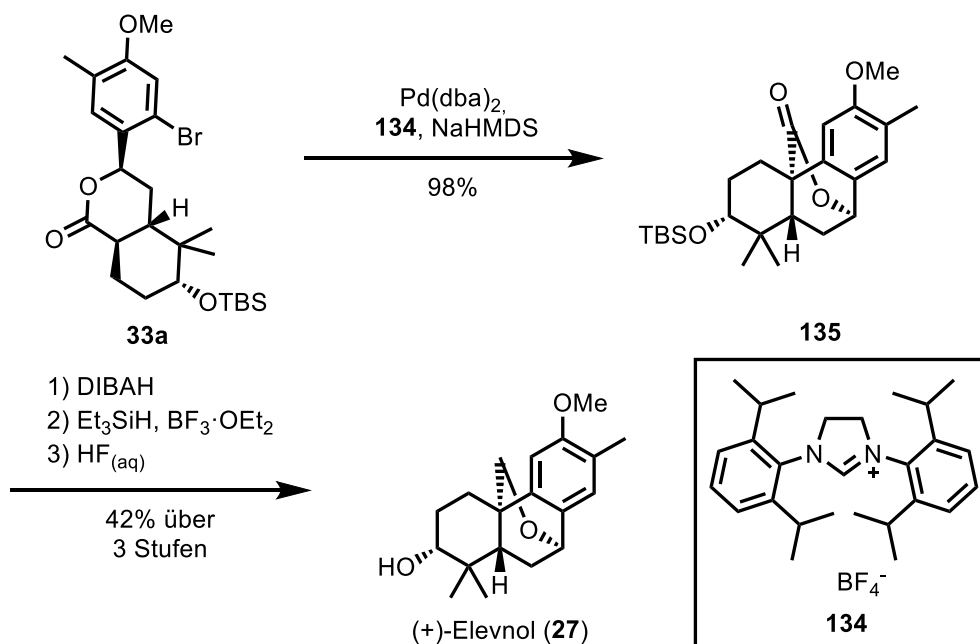
**Schema 49** – Stereoselektive Darstellung des Aldehyds **46a**.

Nach TBS-Schützung und zwei Redox-Manipulationen konnte Aldehyd **46a** mit dem Acetophenon-Derivat **45** in einer Aldolkondensation in sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden. Entschützung der primären TBS-Gruppe und Oxidation ergab Aldehyd **44a**, welcher in einer Pyrolidin **109a** katalysierten, diastereoselektiven MICHAEL Addition zum Ketoaldehyd **38a** mit einem d.r. >20:1 cyclisiert werden konnte. Die anschließende TISHCHENKO Reaktion verlief substratkontrolliert zum Lacton **33a** als einziges Diastereomer (Schema 50). Auf diese Weise konnten in drei Stufen drei Stereozentren mit einer Diastereoselektivität von insgesamt >20:1 dargestellt werden.



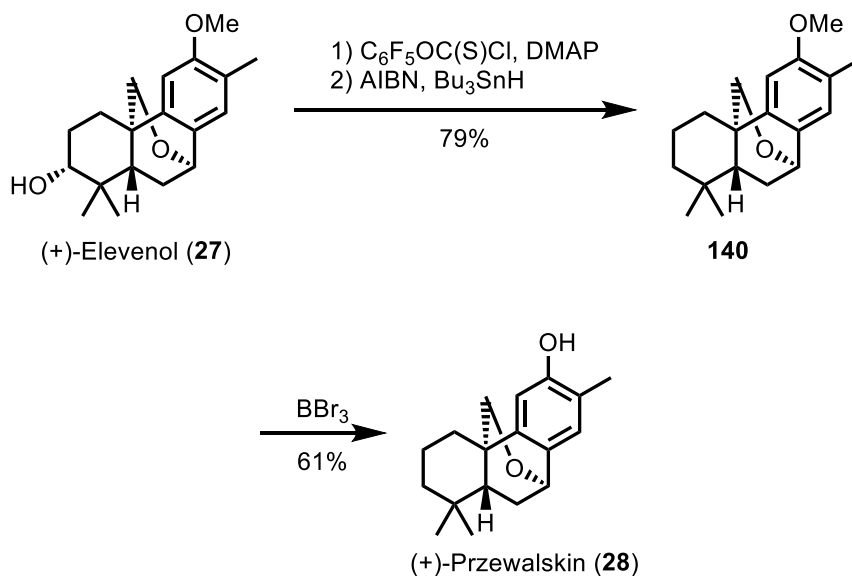
**Schema 50** – Diastereoselektive Darstellung des Lactons **33a**.

Am Lacton **33a** konnte dann eine intramolekulare Aryl-Enolat-Kupplung durchgeführt werden. Dabei kam es auf Grund der *trans*-Decalin-Konformation ausschließlich zur Bildung des Diastereomers **135**. Als Ligand wurde NHC-Derivat **134** eingesetzt, welches schon von HARTWIG in Aryl-Ester-Kupplungen verwendet wurde.<sup>[38,83]</sup> Abschließend wurde das Lacton zum Ether reduziert, die TBS-Schutzgruppe abgespalten und Elevenol (**27**) erhalten (Schema 51). Die Struktur konnte mittels Kristallstrukturanalyse bestätigt werden.



**Schema 51** – Aryl-Enolat Kupplung und Abschluss der Synthese von Elevenol (**27**).

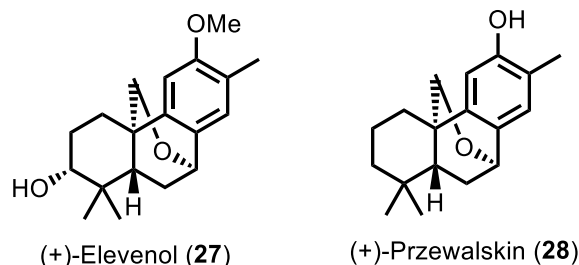
Ausgehend von (+)-Elevenol (**27**) konnte durch eine Deoxygenierung und Methylether-Spaltung (+)-Przewalskin (**28**) in drei weiteren Stufen dargestellt werden (Schema 52).



**Schema 52** –Synthese von (+)-Przewalskin (**28**) durch eine Deoxygenierung und Methylether-Spaltung ausgehend von (+)-Elevenol (**27**).

## B.6 Summary – Elevenol

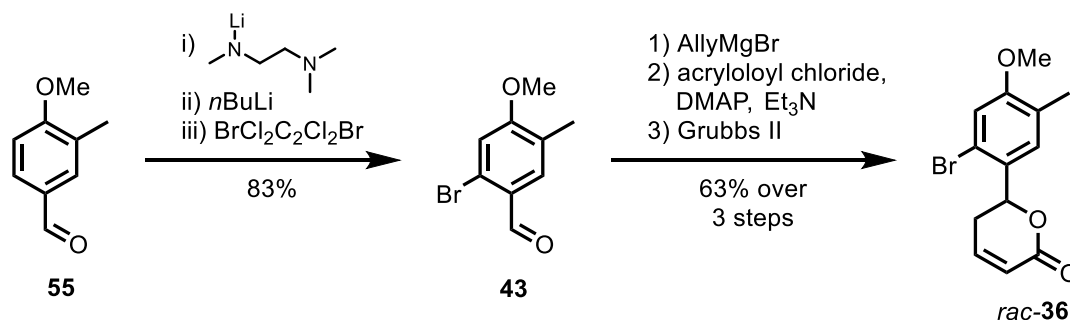
This work describes the first successful and enantioselective synthesis of (+)-Elevenol (**27**) and (+)-Przewalskin (**28**) (Figure 1). Elevenol (**27**) was synthesized in 14 steps with an overall yield of 7%. Coming from (+)-Elevenol (**27**) a defunctionalization lead to the construction of another dinorditerpene (+)-Przewalskin (**28**) in 17 steps and an overall yield of 3%.



**Figure 1** – Structures of (+)-Elevenol (**27**) and (+)-Przewalskin (**28**).

The synthesis can be divided into the construction of lacton **33**, an intramolecular aryl-enolate coupling and the endgame. The synthesis of lactone **33** was investigated using two different approaches: (1) DIELS-ALDER and (2) TISHCHENKO-enamine route

(1) The first step of the DIELS-ALDER-route was the development of a synthetic access towards the  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactone **36**. It was synthesized in four steps from the commercially available benzaldehyde **55** (Scheme 1).

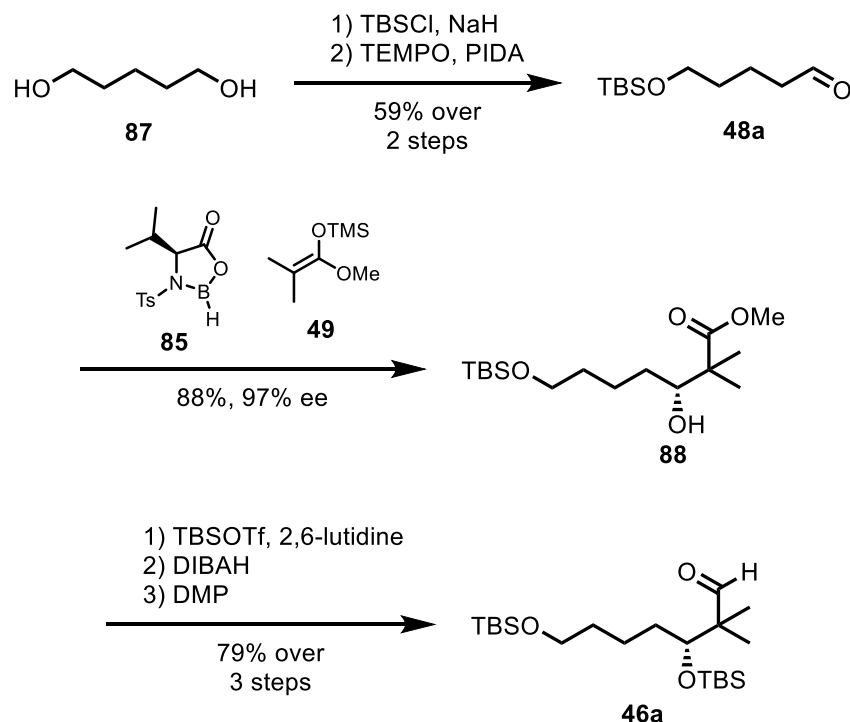


**Scheme 1** – Racemic synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated lacton **36**.

Unfortunately it wasn't possible to perform a DIELS-ALDER reaction with lactone **36**, neither under Lewis acidic nor under thermic conditions with different dienes.

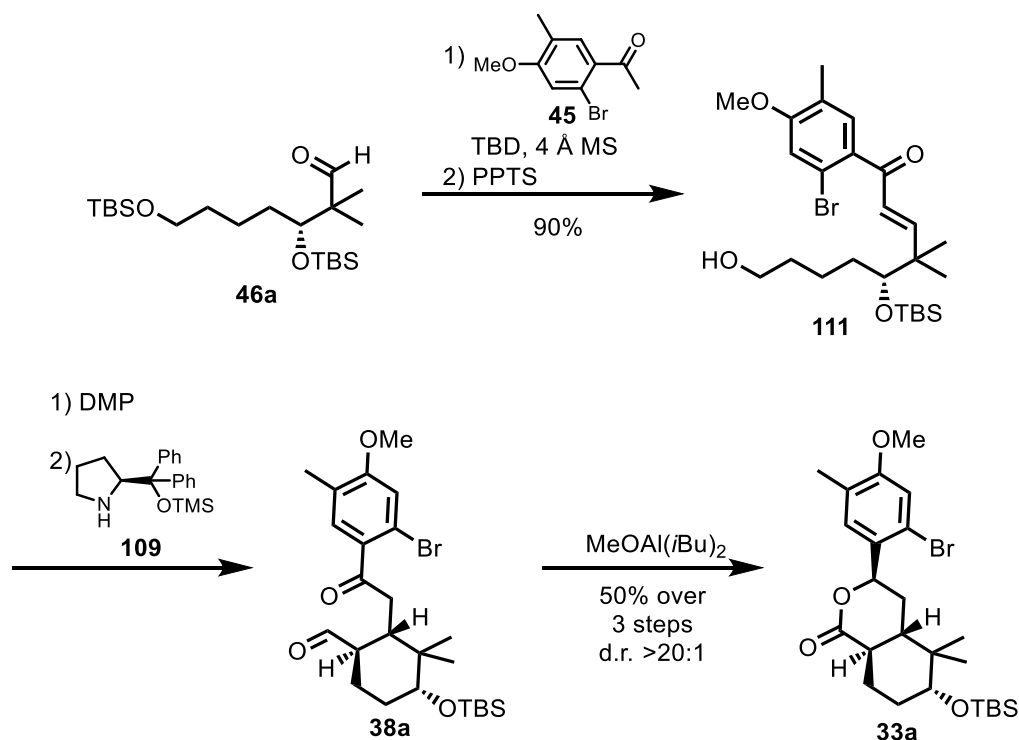
(2) The starting point for the TISHCHENKO-enamine route was pentanediol **87** which was converted into lactone **33** in nine steps. The key steps in this reaction sequence were an asymmetric MUKAIYAMA addition, an enamine catalyzed diastereoselective MICHAEL addition and a TISHCHENKO reaction.

In a literature known two step procedure aldehyde **48a** was synthesized from pentanediol **87**. Using the procedure of an asymmetric MUKAIYAMA addition developed by KIYOOKA<sup>[71]</sup>, aldehyde **48a** reacted with silyl ketene acetal **49** to alcohol **88** in good yields and excellent enantiomeric excess (Scheme 2).



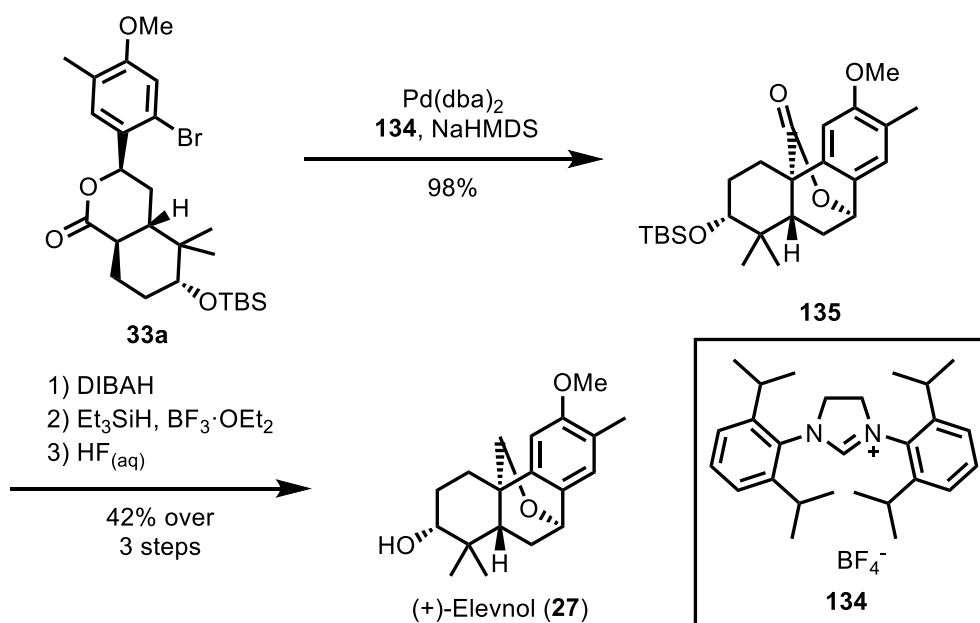
**Scheme 2**– Enantioselective synthesis of aldehyde **46a**.

After TBS-protection and two redox manipulation steps aldehyde **46a** reacted with acetophenone **45** in an aldol condensation reaction to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone **111** in good yield. Deprotecting of the primary TBS-group, followed by DMP oxidation yielded the aldehyde, which was directly used in a highly diastereoselective pyrrolidine **109a** catalyzed MICHAEL addition. In the next step a substrate controlled TISHCHENKO reaction was used to cyclize ketone **38a** into lactone **33a** (Scheme 3). In this three step reaction-sequence three new stereocenters were introduced with a d.r. >20:1.



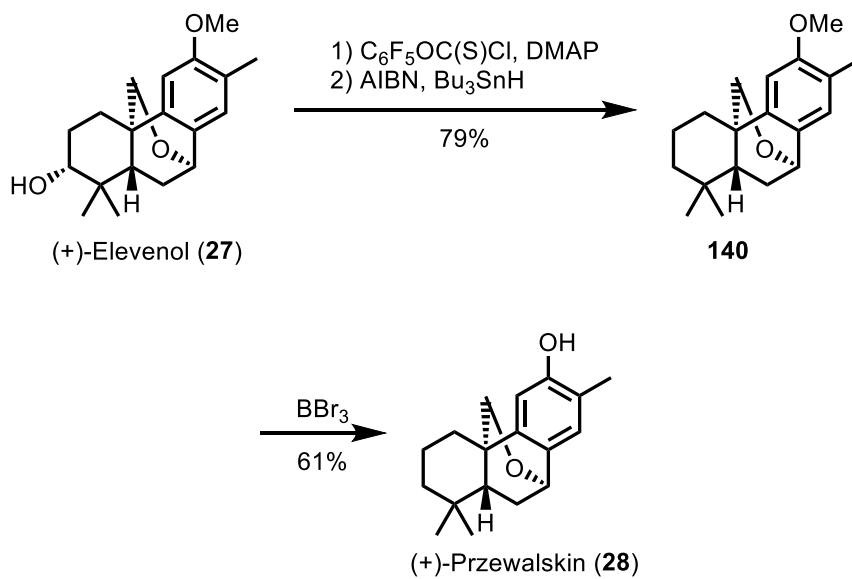
**Scheme 3** – Diastereoselective synthesis of lactone **33a**.

With lactone **33a** in hand an intramolecular aryl-enolate coupling was carried out, thereby generating only one diastereomer because of the *trans* decalin conformation of **33a**. The reaction was performed with NHC-ligand **134**, which was already used in aryl-ester couplings developed by HARTWIG.<sup>[38,83]</sup> Finally lactone **135** was reduced in two steps to the ether and TBS-deprotection using HF delivered elevenol (**27**, Scheme 4). The structure of Elevenol (**27**) was confirmed by an x-ray crystal structure.



**Scheme 4** – Aryl-enolate coupling and endgame of the synthesis.

(+)-Przewalskin (**28**) was synthesized in three steps by deoxygenation and methyl-ether cleavage of (+)-Elevenol (**27**, Scheme 5).



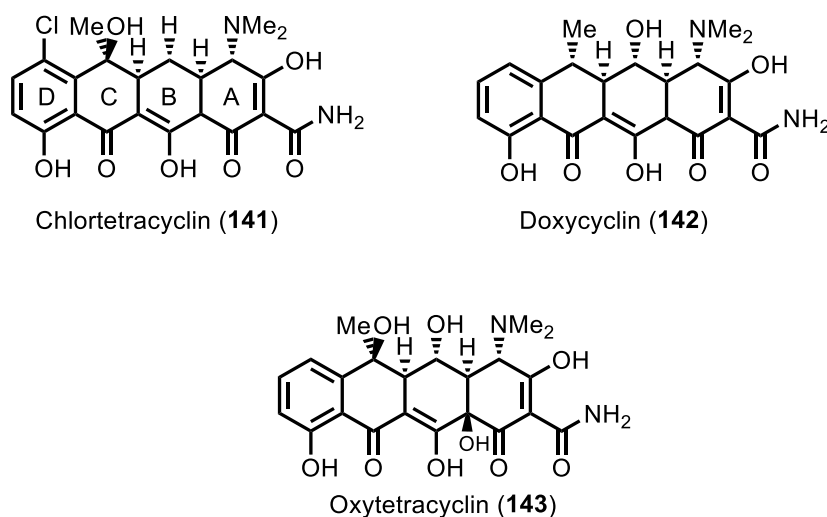
**Scheme 5** – Deoxygenation and ether cleavage of (+)-Elevenol (**27**) to synthesize (+)-Przewalskin (**28**).

## C. Nivetetracyclat A

### C.1 Einleitung - Nivetetracyclat A

#### C.1.1 Tetracycline

Tetracycline sind Vertreter der Polyketidnaturstoffe. Die Isolierung des ersten Tetracyclin-Derivates gelang 1947 aus dem Bakterium *Streptomyces aureofaciens*, dabei handelte es sich um Chlortetracyclin (**141**, Abbildung 8).<sup>[90]</sup> Seit dem sind viele weitere Tetracycline isoliert worden.<sup>[91]</sup> Die meisten besitzen eine signifikante antibakterielle Wirkung. So werden einzelne Derivate als Breitbandantibiotika eingesetzt, wobei vor allem das semisynthetische Doxycyclin (**142**) von besonderer therapeutischer Relevanz (Abbildung 8).<sup>[92]</sup>



**Abbildung 8** – Chemische Strukturen von Chlortetracyclin (**141**), Doxycyclin (**142**) und Oxytetracyclin (**143**).

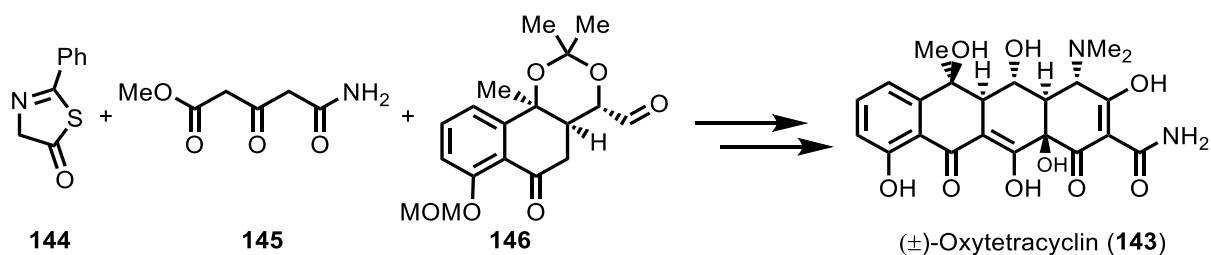
Die strukturelle Aufklärung der Molekülklasse wurde durch die Arbeiten von WOODWARD *et al.* im Jahre 1952 am Beispiel des Oxytetracyclins (**143**) durchgeführt.<sup>[93]</sup> Sie zeichnen sich durch ein tetracyclisches Grundgerüst aus, bei dem der D-Ring ein Phenol-Derivat ist an dem drei teilweise ungesättigte, hoch funktionalisierte Sechsringe anelliert sind.

Es zeigte sich, dass die Dimethylamino-Gruppe an der C10-Position eine besondere Bedeutung in dem Wirkmechanismus gegenüber Mikroorganismen hat. Chemisch modifizierte Tetracycline, bei denen die Amino-Gruppe entfernt wurde, zeigten keinerlei antimikrobielle Aktivität. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass nur das Zwitterion der Tetracycline eine antimikrobielle Aktivität hat und diese ohne vorhandene Amino-Gruppe nicht ausgebildet werden kann.<sup>[94]</sup>



Die antibakterielle Wirkung von Tetracyclinen wird auf die Bindung des Moleküls an das Ribosom des Bakteriums zurückgeführt. Diese erfolgt durch eine Chelatisierung der Tetracyclin-Moleküle mit Metall-Kationen wie z.B. Zink, Magnesium und Calcium in den Enzymen des Bakteriums. Die daraus resultierende Inhibition der Proteinsynthese führt dazu, dass sich die Bakterien nicht mehr vermehren.<sup>[95]</sup>

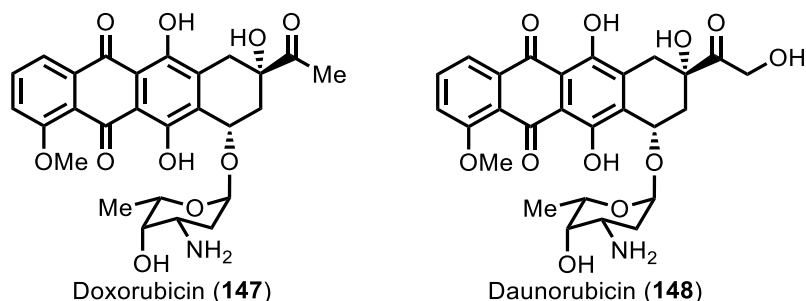
16 Jahre nach der strukturellen Aufklärung gelang es MUXFELDT *et al.* die erste racemische Totalsynthese von Oxytetracyclin (**143**) durchzuführen.<sup>[96]</sup> Ausgehend von den drei Bausteinen **144**, **145** und **146** gelang es ihnen Oxytetracyclin (**143**) in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.3 % zu synthetisieren (Schema 53). Dafür muss der Aldehyd **146** allerdings in einer weiteren zwölf stufigen Synthese dargestellt werden.



**Schema 53** – Racemische Synthese von Oxytetracyclin (**143**) nach MUXFELDT *et al.*<sup>[96]</sup>

### C.1.2 Anthracyclin

Neben den Tetracyclinen sind die Anthracycline weitere Vertreter der Polyketidnaturstoffe mit diversen Bioaktivitäten.<sup>[97]</sup> Sie zeichnen sich wie die Tetracycline durch ein tetracyclisches Grundgerüst aus, allerdings mit dem Unterschied, dass sowohl der B- als auch der D-Ring Phenol-Derivate sind. Der C-Ring weist das Strukturmotiv eines Chinons auf, während der A-Ring ein komplexes stereospezifisches Motiv besitzt. Des Weiteren ist an der C7-Position des A-Rings ein Zucker-Molekül über eine glykosidische Bindung gebunden, welcher einen entscheidenden Einfluss auf die Wirksamkeit gegenüber verschiedener Tumorarten hat.<sup>[97]</sup> Die ersten Vertreter dieser Stoffklasse wurden in den 1960er Jahren parallel in Frankreich und Italien aus dem Bakterium *Streptomyces peucetius* isoliert. Dabei handelte sich um Doxorubicin (**147**) und Daunorubicin (**148**) (Abbildung 9).<sup>[97]</sup>



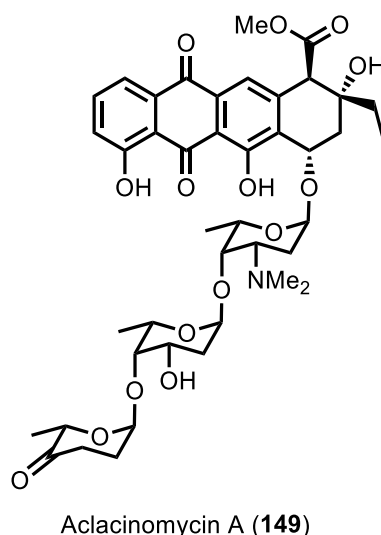
**Abbildung 9** – Strukturen der Anthracycline Doxorubicin (**147**) und Daunorubicin (**148**).

Die beiden Moleküle unterscheiden sich zwar nur durch eine Hydroxy-Gruppe in der Seitenkette, allerdings führt dies zu verschiedenen Wirksamkeiten. So ist Doxorubicin (**147**) z.B. ein Wirkstoff gegen Brustkrebs, während Daunorubicin (**148**) gegen Leukämie eingesetzt wird.<sup>[98]</sup>

Wie bei vielen anderen Wirkstoffen in der Krebstherapie zeigte sich auch bei Doxorubicin (**147**) und Daunorubicin (**148**) schnell, dass sich zum einen Resistenzen in den Tumorzellen entwickeln und zum anderen signifikante Nebenwirkung wie chronische Kardiomyopathie auftraten.<sup>[97]</sup> Aus diesem Grund wurde intensiv nach weiteren Derivaten geforscht, die bei gleichbleibender Wirksamkeit geringeren Nebenwirkungen aufweisen sollten.

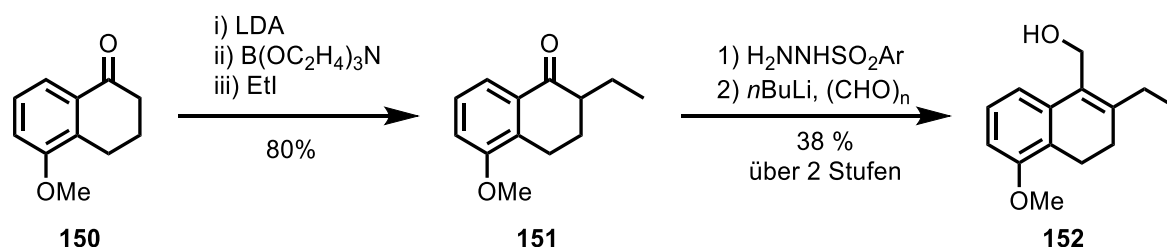
### C.1.3 Aclacinomycin A

Im Laufe dieser Forschung wurde im Jahre 1975 mit Aclacinomycin A (**149**) aus dem Bakterienstamm *Streptomyces galiaeus* ein weiteres Anthracyclin isoliert und charakterisiert (Abbildung 10).<sup>[99]</sup> Es zeigte eine ausgeprägte Aktivität gegenüber verschiedenen Krebsarten wie z.B. Leukämie und eine leichte Verbesserung in Bezug auf die in den Tumorzellen entstehende Resistenz im Vergleich mit Doxorubicin (**147**) und Daunorubicin (**148**).<sup>[100]</sup>



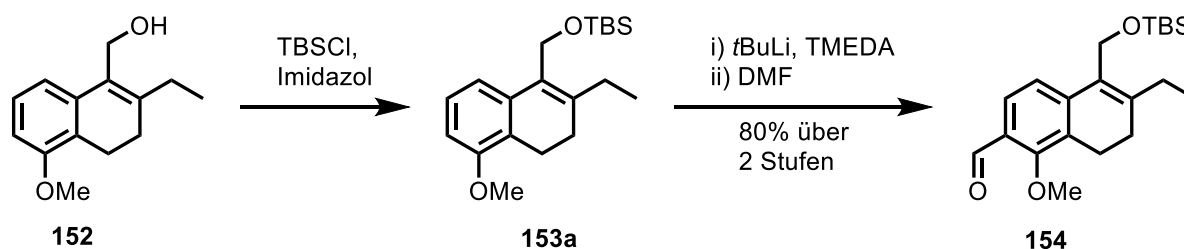
**Abbildung 10** – Chemische Struktur von Aclacinomycin A.

Bereits in den 80er Jahren wurden die ersten Arbeiten zur stereospezifischen Synthese von Aclacinomycin A (**149**) publiziert.<sup>[101,102,103]</sup> So gelang es KENDE *et al.* im Jahre 1981 die racemische Totalsynthese von Aklavinon (**161**), das Aglycon des Aclacinomycin A (**149**), zu entwickeln, in der ausgehend von 5-Methoxytetralon (**150**) wurde nach einer  $\alpha$ -Alkylierung und anschließender SHAPIRO-Reaktion, die mit *para*-Formaldehyd abgefangen wurde, der Allylkohol **152** aufgebaut wurde (Schema 54).<sup>[102,103]</sup>



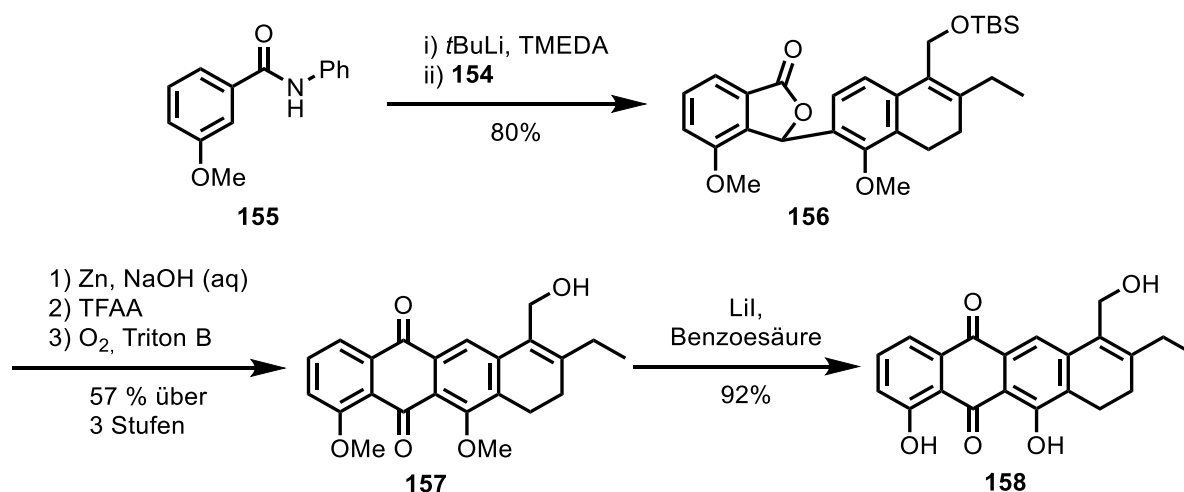
**Schema 54** – Darstellung des Allylkohols **152**.<sup>[102,103]</sup>

Daraufhin wurde der Alkohol **152** mit TBS geschützt und *ortho* zu der Methoxy-Gruppe deprotoniert. Das entstehende Anion wurde mit DMF zum AB-Baustein **154** abgefangen (Schema 55).

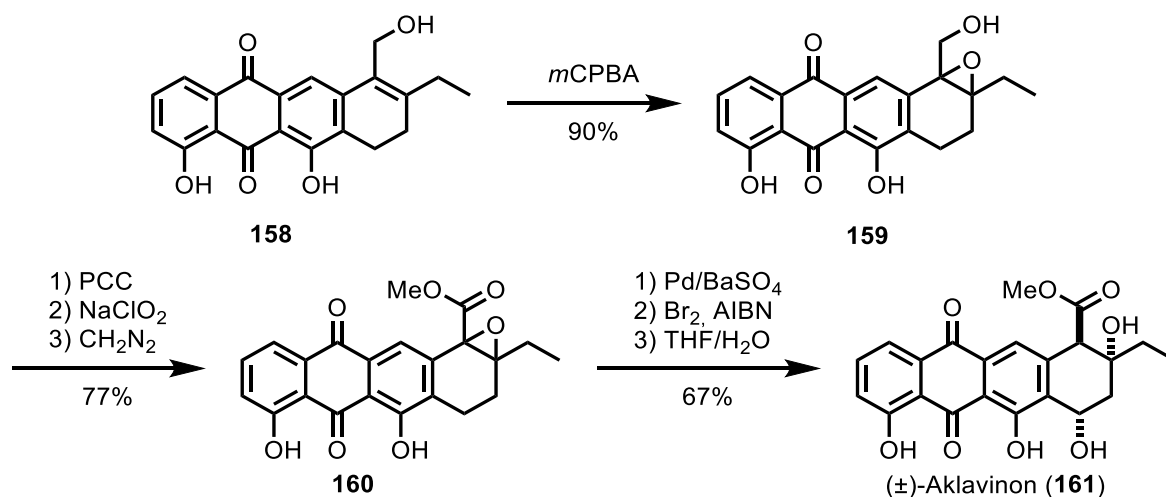


**Schema 55** – Darstellung des AB-Bausteins **154**.<sup>[102,103]</sup>

3-Methoxybenzanilid (**155**) wurde als Vorläufer des D-Ringes genutzt und mit *t*BuLi in das Dianion überführt, welches dann mit dem AB-Baustein **154** zu **156** gekuppelt wurde. Das entstandene Phthalid **156** wurde mit Zinkstaub in refluxierender Natronlauge zu der freien Carbonsäure reduziert, dabei wurde auch die Entschützung des allylischen Alkohols beobachtet. Die Carbonsäure wurde wiederum mit TFAA in das gemischte Anhydrid überführt, welches in einer FRIEDEL-CRAFTS Acylierung zum Anthron cyclisiert. Durch die anschließende Einleitung von Sauerstoff in Gegenwart von Triton B wurde das Anthron direkt zum Anthrachinon **157** oxidiert. Die Abspaltung der Methoxy-Gruppen konnte nicht unter den Standardbedingungen durchgeführt werden, so führten Lewissäuren wie BBr<sub>3</sub> oder AlCl<sub>3</sub> zu Nebenreaktionen an dem Allylalkohol **158**. Die Abspaltung unter nukleophilen Bedingungen führte dagegen zu einer Aromatisierung des A-Ringes. Schlussendlich wurde eine Kombination aus Lithiumiodid mit Benzoesäure in einem Gemisch aus Collidin und Pyridin unter Einwirkung von Hitze genutzt um in 93% Ausbeute zu demethylieren (Schema 56).


**Schema 56** – Darstellung des Anthrochinons **158**.<sup>[102,103]</sup>

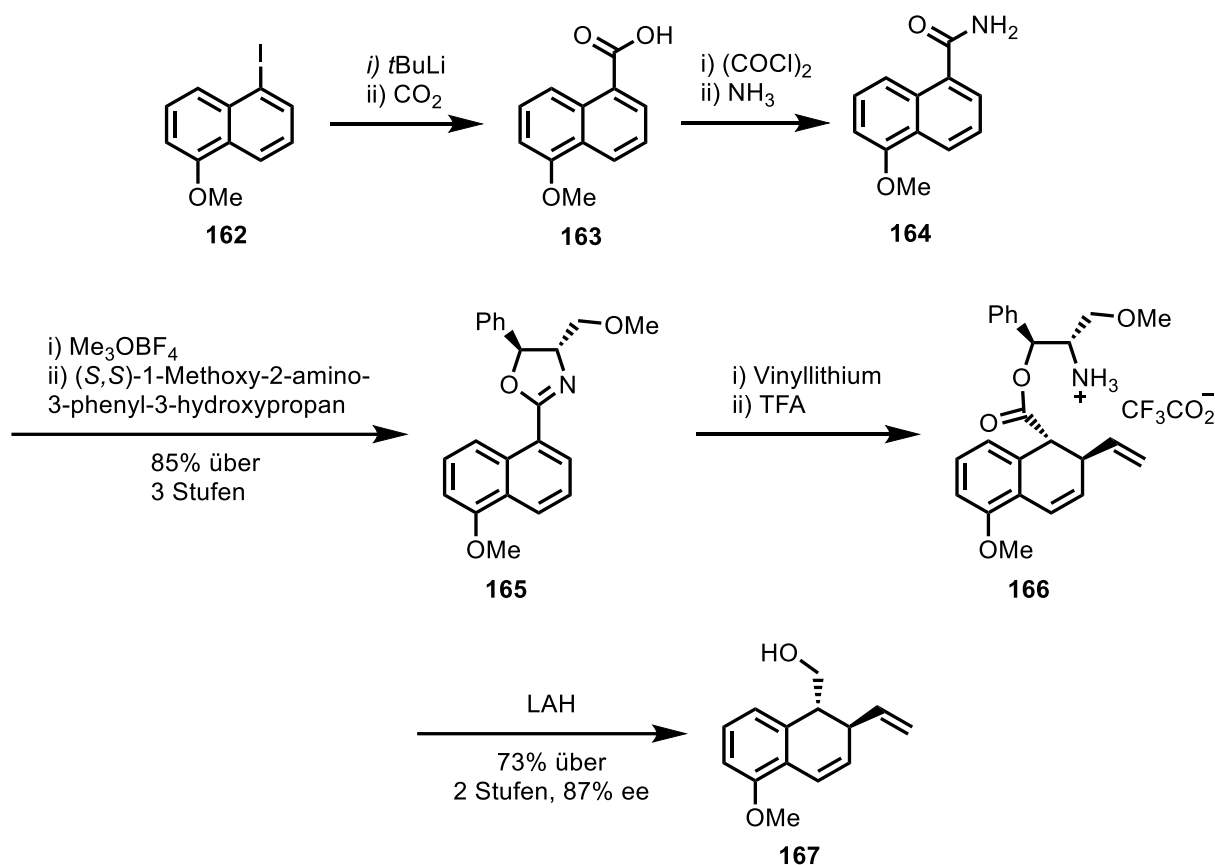
Anschließende Epoxidierung mit mCPBA ergab das racemische Epoxid **159**. Es war zwar auch möglich den Allylalkohol in einer asymmetrischen SHARPLESS Epoxidierung umzusetzen, allerdings betrug der Enantiomerenüberschuss lediglich  $53 \pm 2$  %. Dennoch konnte durch die stufenweise Oxidation und abschließender Veresterung der racemische Epoxyester **160** erhalten werden, welcher in einer stereospezifischen Hydrogenolyse mittels Pd/BaSO<sub>4</sub> zum *trans*-Produkt geöffnet wurde. Abschließend erfolgte die Einführung der Hydroxygruppe mit einer homolytischen Bromierung, gefolgt von einer Solvolyse mit THF/H<sub>2</sub>O. Dabei wurde eine 10:1 Selektivität zu dem natürlich vorkommenden *cis*-Aklavinon (**161**) beobachtet (Schema 57).



**Schema 57** – Abschließende Darstellung von (±)-Aklavinon (**161**).<sup>[102,103]</sup>

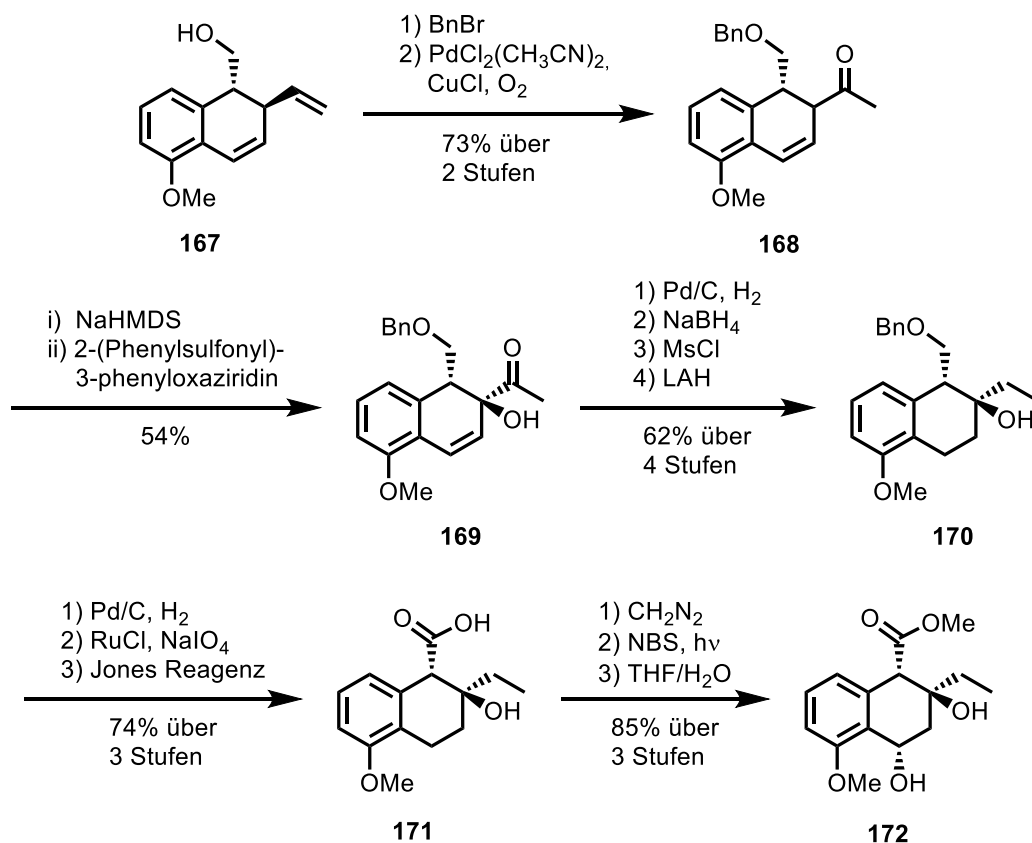
Da die von KENDE *et al.* entwickelte Synthese racemisch ist, wurde von MEYERS *et al.* ein Zugang zu dem enantiomerenreinen AB-Fragment **172** entwickelt.<sup>[104]</sup> Dabei wurde auf eine von den Autoren entwickelte Methode zum Aufbau von asymmetrischen Dihydronaphtalinen mittels Auxillarkontrolle zurückgegriffen.<sup>[105]</sup>

Ausgehend von 5-Methoxy-1-iod-naphtalin (**162**) wurde im ersten Schritt mit *t*BuLi ein Halogen-Metall-Austausch durchgeführt und anschließendem Abfangen mit CO<sub>2</sub> die Carbonsäure **163** dargestellt. Diese wurde im nächsten Schritt in das primäre Amid **164** überführt, welches dann zum Aufbau des enantiomerenreinen Oxazolins **165** genutzt wurde. In dem Schlüsselschritt wurde das Oxazolin **165** mit Vinylolithium und TFA umgesetzt. Dies führt zu einer enantioselektiven Addition des Vinylrestes und zum anderen kommt es zu einer Öffnung des Oxazolin-Ringes. Das so entstandene Dihydronaphtalin **166** konnte mit LAH zum entsprechenden Alkohol **167** reduziert werden (.Schema 58).



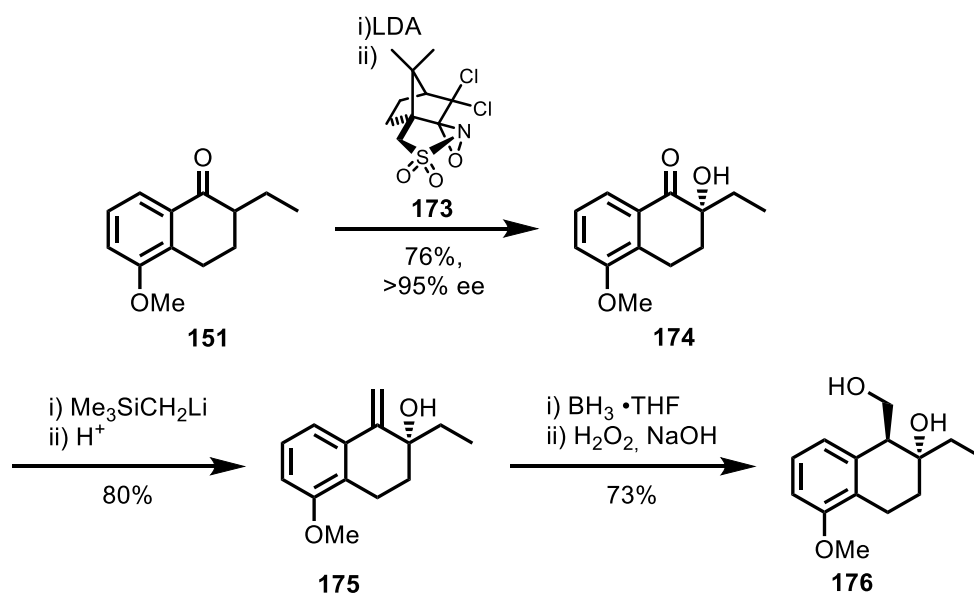
**Schema 58** – Darstellung des enantiomerenreinen Alkohols **167**.<sup>[105]</sup>

Nach der Umsetzung des Alkohols **167** zum Benzylether, führte eine WACKER-Oxidation der terminalen Doppelbindung zum Keton **168**. Im nächsten Schritt wurde mit Hilfe eines Oxaziridins die tertiäre Alkohol-Funktion in der  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe eingeführt und der Allylalkohol **169** diastereoselektiv erhalten. Hydrierung der Doppelbindung und anschließende vollständige Reduktion des Ketons zur Ethyl-Gruppe führte zu Alkohol **170**. Daraufhin wurde der Benzylether hydrogenolytisch gespalten und der entstandene Alkohol stufenweise zur Carbonsäure **171** oxidiert. Wie bei der Synthese von KENDE *et al.* wurde die Carbonsäure **171** abschließend mit Diazomethan verestert und der Benzylalkohol diastereoselektiv eingeführt (Schema 59).



**Schema 59** – Darstellung des enantiomerenreinen AB-Bausteins **172** nach MEYERS *et al.*<sup>[105]</sup>

DAVIS *et al.* publizierte 1991 eine weitere enantiomerenreine Synthese des AB-Fragmentes **176** des Aklavinons.<sup>[106]</sup> Die Weiterentwicklung darin lag erstens in der Verkürzung der Synthese von 13 auf 3 Stufen, zweitens wurden die Stereozentren nicht auxiliarkontrolliert aufgebaut, sondern durch das, in der Gruppe entwickelte, chirale Oxaziridin **173** (Schema 60).<sup>[107]</sup>

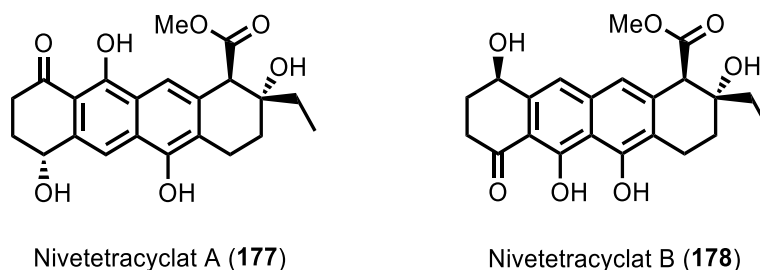


**Schema 60** – Enantiomerenreine Darstellung des AB-Bausteins **176** nach DAVIS *et al.*<sup>[107]</sup>

Ausgehend von Tetralon **151** wurde mit dem chiralen Oxaziridin **173** *alpha* zur Carbonylfunktion hydroxiliert. Anschließend wurde das Keton der Verbindung **174** in eine terminale Doppelbindung überführt, an der im letzten Schritt durch eine Hydroborierung der primäre Alkohol **176** aufgebaut wurde. Die Diastereoselektivität im letzten Schritt wurde von den Autoren nicht beschrieben.

#### C.1.4 Isolierung und Biosynthese von Nivetetracyclat A & B

ZHANG *et al.* isolierten im Jahre 2013 zwei bis dahin unbekannte Moleküle aus einer Bodenprobe in der Provinz Yunnan in China. Es stellte sich heraus, dass die Moleküle in den Bakterien *Streptomyces niveus* gebildet werden.<sup>[108]</sup> Anhand von NMR-Experimenten postulierten die Autoren folgende Strukturen (Abbildung 11).



**Abbildung 11** – Postulierter Strukturen von Nivetetracyclat A (**177**) & B (**178**).<sup>[108]</sup>

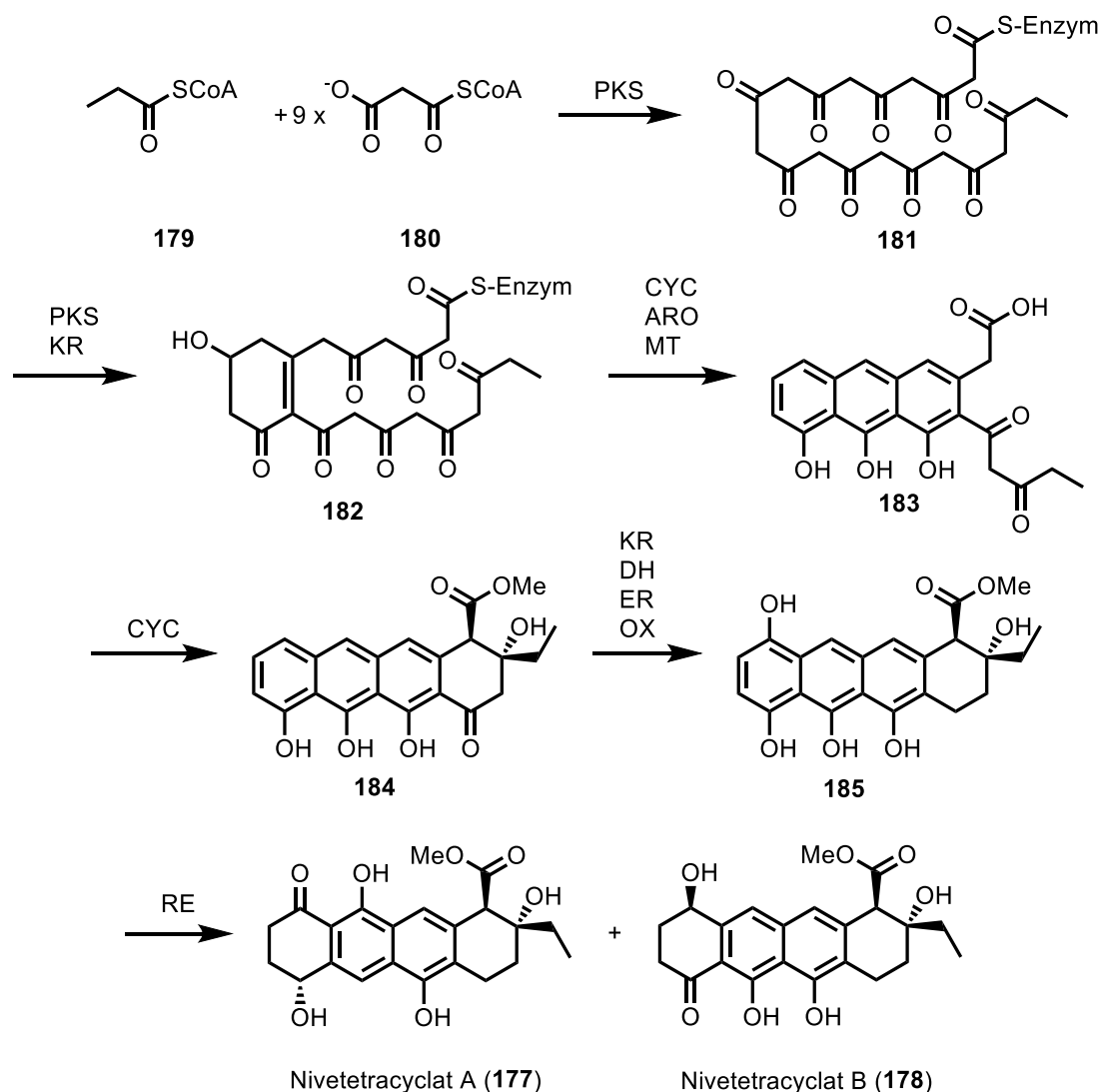
Strukturell sind die beiden Moleküle verwandt mit den bereits vorgestellten Anthracyclinen und Tetracyclinen. Allerdings besitzen sie ein bis jetzt noch nicht bekanntes Strukturmotiv, das sich durch einen zentralen Naphthalin-Kern, an dem an beiden Seiten ein ungesättigter hoch funktionalisierter Sechsring anelliert sind, auszeichnet. Dabei ähnelt das Strukturmotiv des A-Ringes stark dem des Aklavinons **161**.

Die absolute Konfiguration der beiden Naturstoffe **177**, **178** wurde durch den Vergleich der berechneten CD-Spektren aller acht möglichen Konformere mit dem experimentell gemessenen CD-Spektrum bestimmt.

Die strukturelle Verwandtschaft zu den bioaktiv sehr potenten Tetracyclinen und Anthracyclinen legt die Vermutung nahe, dass auch Nivetetracyclat A (**177**) & B (**178**) bioaktiv sind. Es zeigte sich allerdings, dass diese nicht besonders ausgeprägt sind. So zeigten beide Moleküle eine Aktivität gegen menschliche HeLa-Zellen. Diese lagen mit einem IC<sub>50</sub> von 11.22 ± 0.13 bzw. 7.57 ± 0.72 µM allerdings in einem relativ moderaten Bereich. Auch die Aktivität gegen *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Mycobacterium bovis* (BCG) fiel mit einer minimalen Hemm-Konzentration (MHK) von jeweils 64 µM niedrig aus.

Die Autoren postulieren eine Biosynthese, die in dem Biosynthese-Cluster (type II PKS gene cluster) ablaufen soll. Dabei handelt es sich um einen Polyketid-Mechanismus (Schema 61).



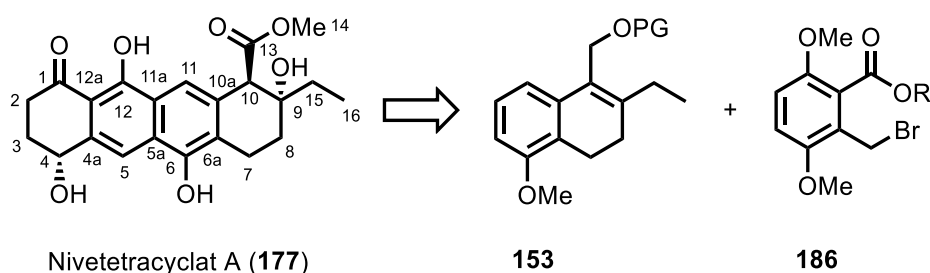


**Schema 61** – Biosynthese von Nivetetracyclat A (**177**) & B (**178**).<sup>[108]</sup>

Im ersten Schritt wird das Propionyl-CoA **179** mit neun Einheiten Malonyl-CoA **180** von einer Polyketid-Synthase (PKS) zum Polyketid **292** umgesetzt. Es folgt eine Kondensation mit einem weiteren PKS-Enzym und eine Reduktion mittels einer Ketoacyl-Reductase (KR) zu Alkohol **182**. Durch die Oxidation mit den Enzymen Cytochrom C (CTC) und der Aromatase (ARO) erfolgt die Ausbildung des aromatischen Systems. Durch die Methyltransferase (MT) wird der Methylester **183** synthetisiert. Die nachfolgende Aldol-Addition wird durch ein weiteres CTC-Enzym katalysiert. Das Keton **184** wird durch ein KR zu dem entsprechenden Alkohol reduziert, welcher mittels einer Dehydratase (DH) eliminiert wird. Die entstehende Doppelbindung wird durch eine Enoylreduktase (ER) hydriert, gefolgt von der Einführung einer weiteren Phenolgruppe durch die Oxidase (OX) zu Molekül **185**. Abschließend wird durch ein Restriktionsenzym (RE) Nivetetracyclat A (**177**) & B (**178**) dargestellt.

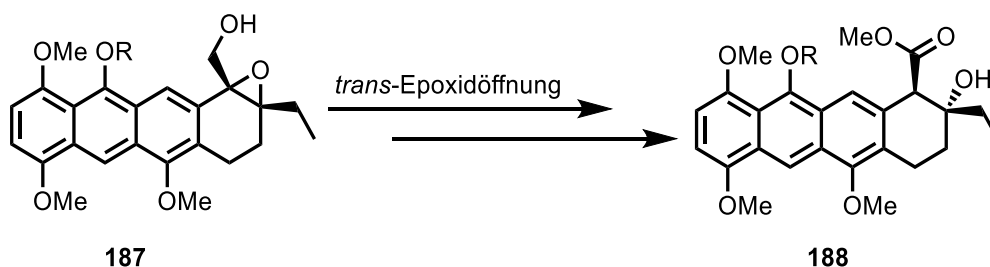
## C.2 Zielsetzung - Nivetetracyclat A

Das Ziel dieser Arbeit war es, einen totalsynthetischen asymmetrischen Zugang zu Nivetetracyclat A (**177**) zu entwickeln. Dabei sollte das tetracyclische Grundgerüst einfach und schnell aufgebaut werden, um eine potentielle Derivatisierung zu ermöglichen. Des Weiteren sollte ein möglichst konvergenter Ansatz verfolgt werden, wofür sich ein retrosynthetischer Schnitt des C-Ringes anbot. Daraus ließ sich die Synthese, auf die Bausteine **153** und **186** zurückführen (Schema 62).



**Schema 62** – Bausteine **153** und **186** eignen sich für den konvergenten Aufbau von Nivetetracyclat A (**177**).

Ein besonderes Augenmerk der Synthese lag auf der diastereoselektiven Öffnung des Epoxides **187** zum *trans*-Isomer **188**, da dies in Kombination mit der asymmetrischen SHARPLESS Epoxidierung einen schnellen und asymmetrischen Zugang zu dem Strukturmotiv des A-Ringes darstellt (Schema 63).

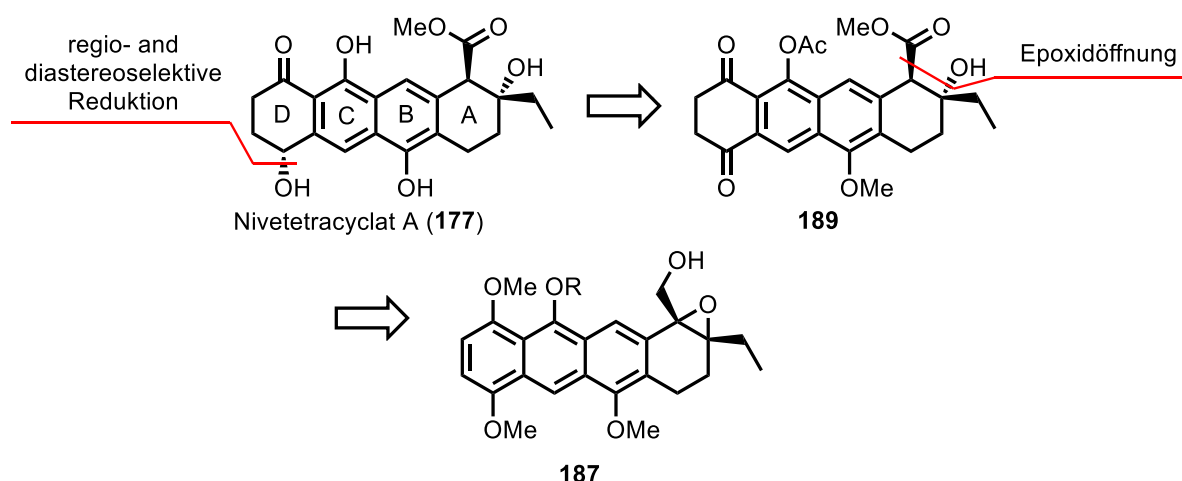


**Schema 63** – Die diastereoselektive Epoxidöffnung als ein Schlüsselschritt der geplanten Synthese.

### C.3 Retrosynthetische Analyse – Nivetetracyclat A

Die synthetische Herausforderung im Aufbau von Nivetetracyclat A (**177**) liegt in dem Aufbau der asymmetrischen Strukturmodule des A- und D-Ringes. Dafür sollte das Motiv des D-Ringes möglichst am Ende der Synthese durch eine regio- und diastereoselektive Reduktion an der C4 Position dargestellt werden. Dies führte zum Diketon **189**, wobei es sich bei einem der Ketone um einen vinylogenen Ester handelt und somit die Reaktivität gegenüber einer Reduktion geringer ist und somit eine Regioselektivität erreicht werden sollte. Bei der Reduktion sollte auf bereits bekannte chirale Reduktionsmethoden, wie z.B. die NOYORI-Transferhydrierung<sup>[109]</sup> oder die CBS-Reduktion<sup>[110]</sup>, zurückgegriffen werden.

Das Strukturmotiv des A-Ringes sollte mittels einer diastereoselektiven Öffnung des Epoxides **187** und anschließender Oxidation zugänglich sein. Dies wurde bereits an einem ähnlichen Molekül von KENDE *et al.*<sup>[102]</sup> mittels palladium-katalysierter Hydrierung durchgeführt. Um potentielle Nebenreaktionen zu unterbinden wurde entschieden das Diketon **189** als *para*-Dimethoxyphenol zu maskieren (Schema 64)

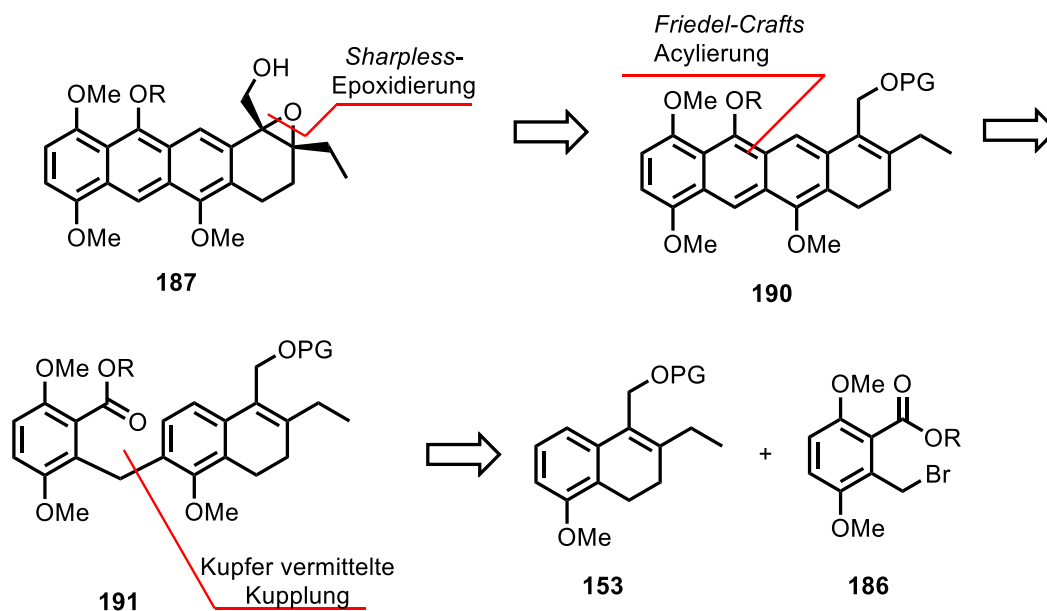


**Schema 64**– Retrosynthetische Analyse der D- und A-Strukturmodule.

Das Epoxid **187** sollte nach Entschützung des entsprechenden Allylalkohols **190** durch eine asymmetrische SHARPLESS Epoxidierung aufgebaut werden.

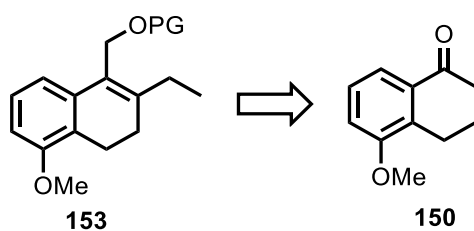
Um das tetracyclische Grundgerüst zu synthetisieren, sollte eine zwei-stufige Synthesesequenz genutzt werden. Im ersten Schritt sollte die Verknüpfung der beiden Bausteine **153** und **186** durch eine Kupfer-vermittelte Kupplung erzielt werden. Dabei wird die Acidität des Protons *ortho* zu der Methoxy-Gruppe des Bausteins **153** genutzt, um es wie bei KENDE *et al.*<sup>[103]</sup> gezeigt, mit einer starken Base zu deprotonieren und anschließend nach Transmetallierung auf Kupfer zu alkylieren.

Im zweiten Schritt sollte nach der Verseifung des Esters **191** eine FRIEDEL-CRAFTS Acylierung zu dem gewünschten tetracyclische Grundgerüst führen. Die FRIEDEL-CRAFTS Acylierung wurde bereits mehrfach in der Literatur verwendet, um entsprechende aromatische Systeme aufzubauen (Schema 65).<sup>[111,112]</sup>



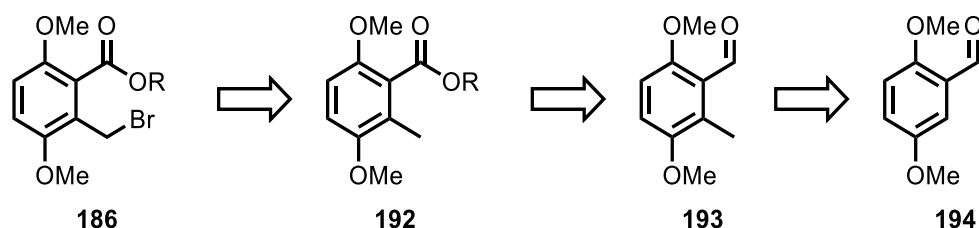
**Schema 65** – Retrosynthetische Analyse zum Aufbau des Epoxides **187**.

Baustein **153** kann ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Tetralon **150** nach der von KENDE *et al.*<sup>[102]</sup> beschriebenen Synthese dargestellt werden (Schema 66).



**Schema 66** – Syntheseplan zum Aufbau des AB-Fragments.

Baustein **186** kann in Anlehnung an SHAIR *et al.* aufgebaut werden, dabei sollte dieser durch eine WOHL-ZIEGLER Bromierung aus dem Benzoessäureester **192** zugänglich sein.<sup>[113]</sup> Dieser wiederum könnte auf den Benzylaldehyd **193** zurückgeführt werden, welcher durch eine PINNICK Oxidation und anschließender Veresterung in den Benzoessäureester überführbar sein sollte. Durch eine von COMINS *et al.*<sup>[48,49]</sup> entwickelte *ortho*-Funktionalisierung von Benzaldehyd kann der methylierte Benzaldehyd **193** auf den kommerziellen Benzaldehyd **194** zurückgeführt werden (Schema 67).



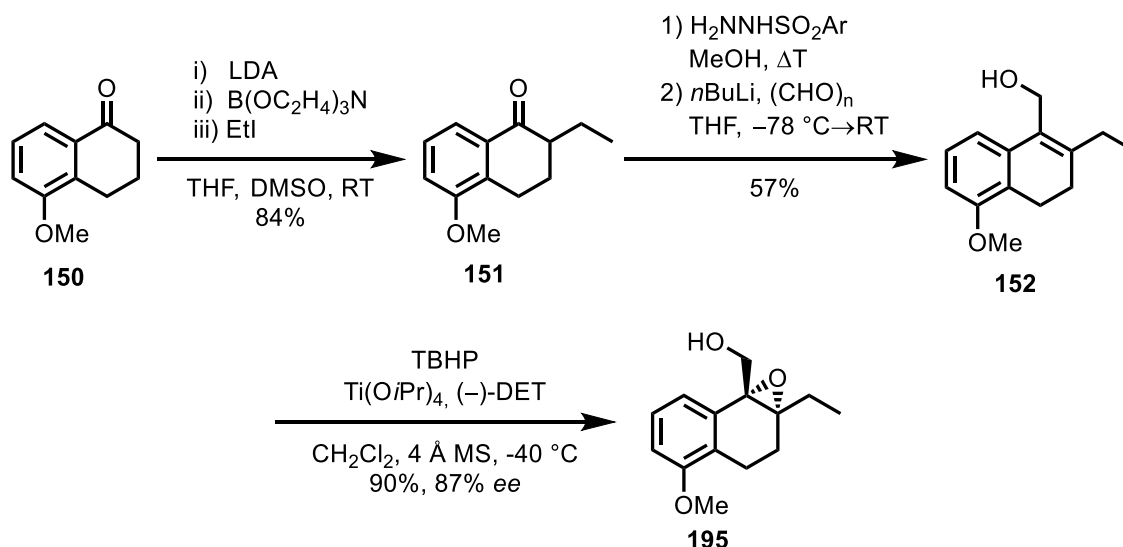
**Schema 67** – Synthesepfad zum Aufbau des D-Fragments

## C.4 Synthesedurchführung - Nivetetracyclat A

### C.4.1 Vorangegangene Arbeiten zur Synthese von Nivetetracyclat A

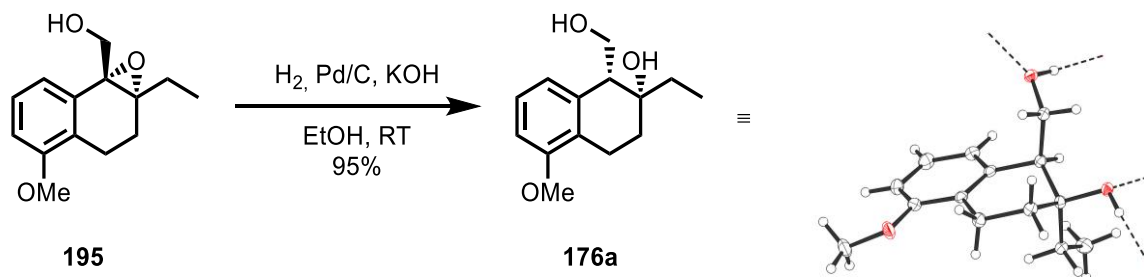
Bereits im Rahmen der Masterarbeit von R. HEINZE wurde die Synthese von Nivetetracyclat A (**177**) behandelt. Dabei wurde der gleiche retrosynthetische Ansatz verfolgt wie in Kapitel C.3 beschrieben.<sup>[114]</sup>

Der allylische Alkohol **152** konnte nach einer literaturbekannten dreistufigen Synthese, ausgehend von dem Tetralon **150**, dargestellt werden.<sup>[103]</sup> Im ersten Schritt wurde eine  $\alpha$ -Alkylierung durchgeführt, indem die Transmetallierung des Enolats von Lithium auf Bor eine doppelte Alkylierung verhinderte. In der darauffolgenden Hydrazone-Bildung gefolgt von einer SHAPIRO-Reaktion zu Alkohol **152** konnte die Ausbeute in Vergleich mit der Literatur signifikant gesteigert werden. Der so erhaltene Allylalkohol wurde in einer SHARPLESS Epoxidierung enantioselektiv zum Epoxyalkohol **195** umgesetzt (Schema 68).



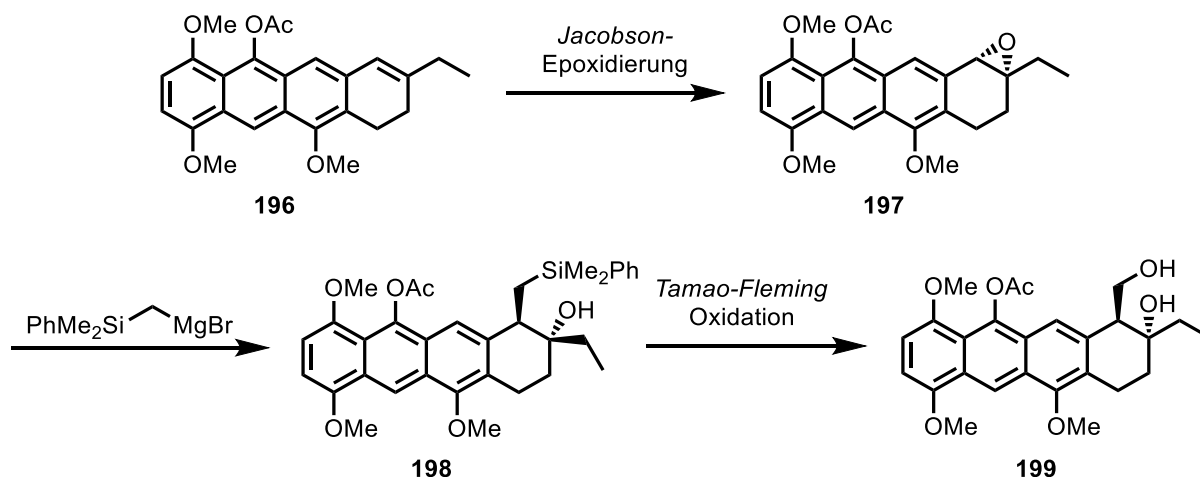
**Schema 68** – Darstellung des enantiomerenreinen Epoxides **195**.

Daraufhin wurde versucht, das Epoxid hydrogenolytisch *trans*-selektiv zu öffnen. Dafür wurde auf eine Methode von RIZZI *et al.* zurückgegriffen.<sup>[103]</sup> Allerdings konnte bei der Umsetzung mit Pd/C und Wasserstoff nur die Bildung des *cis*-Isomers **176a** beobachtet werden. Die Struktur des Diols **176a** konnte mit einer Kristallstrukturanalyse bestätigt werden (Schema 69).



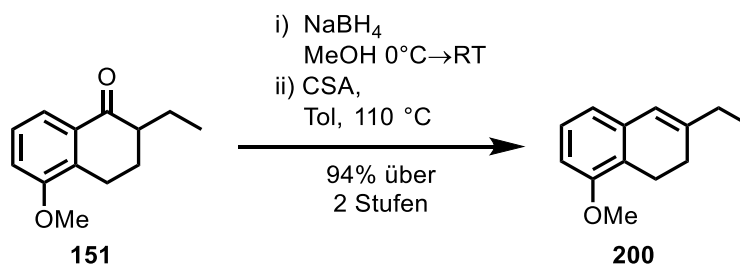
**Schema 69** – Hydrogenolyse des Epoxides zu dem *cis*-Diol und Kristallstruktur des *cis*-Diols.

Da mit dem *cis*-Isomer **176a** der Naturstoff nicht aufgebaut werden kann, wurde die Synthesestrategie angepasst. Dabei sollte das Epoxid **197** aus dem Tetracen-Derivat **196** mittels einer JACOBSEN-Epoxidierung enantioselektiv dargestellt und mit einem Silyl-Grignard-Reagenz *trans*-selektiv geöffnet werden. Der Silylrest sollte dann mittels einer TAMAO-FLEMING-Oxidation in den Alkohol **199** überführt werden (Schema 70).



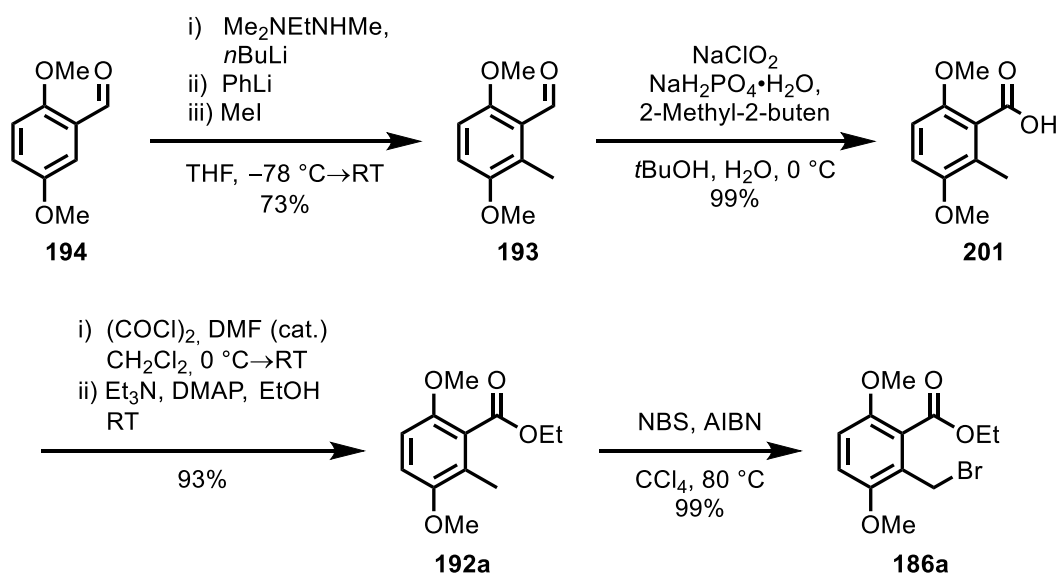
**Schema 70** – Alternative Strategie zur Darstellung des Strukturmotivs des A-Rings.

Auf Grund des veränderten Tetracen-Grundgerüst **196** musste das AB-Fragment leicht abgewandelt werden. Dafür wurde in der Arbeit folgende Synthese entwickelt. Ausgehend von dem bereits dargestellten Tetralon-Derivat **151** konnte durch Reduktion und anschließende Eliminierung das Dihydronaphtalen **200** in zwei Stufen synthetisiert werden (Schema 71).



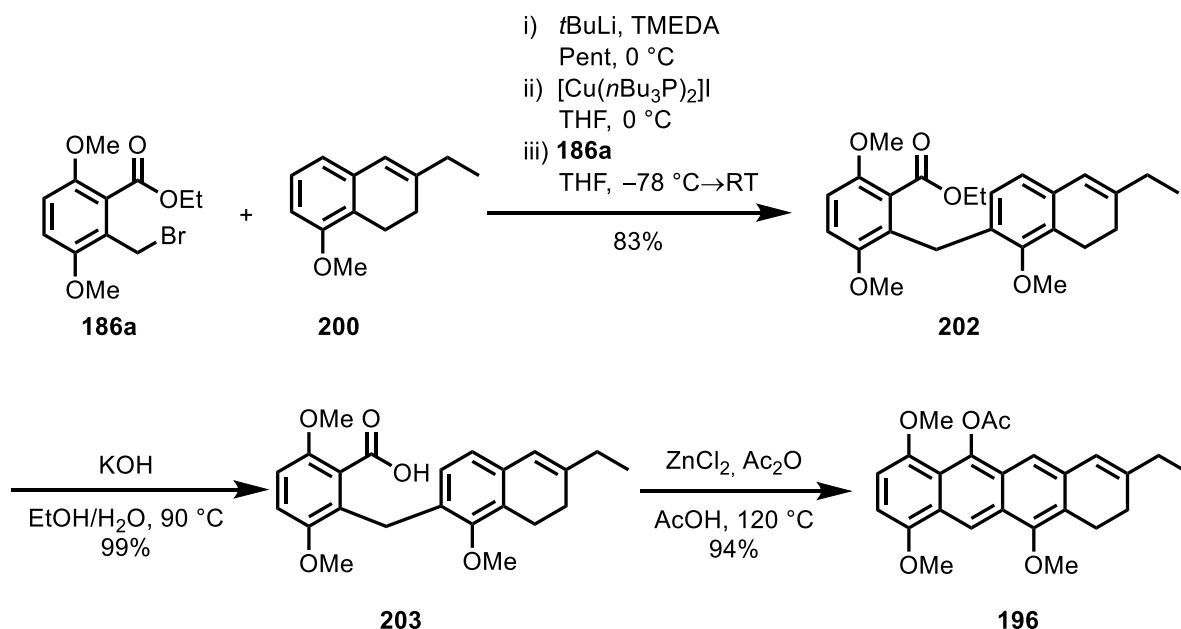
**Schema 71** – Reduktion und Eliminierung des Ketons **151** zum Dihydronaphtalen-Derivat **200**.

Das D-Fragment **186a** konnte durch eine *ortho*-Methylierung des Benzaldehyd **194**<sup>[48,49]</sup> gefolgt von einer Oxidation, einer Veresterung und einer abschließenden WOHL-ZIEGLER-Bromierung dargestellt werden (Schema 72).



**Schema 72** – Darstellung des D-Ring-Fragmentes **186a** durch *ortho*-Methylierung, Oxidation, Veresterung und abschließender WOHL-ZIEGLER-Bromierung.

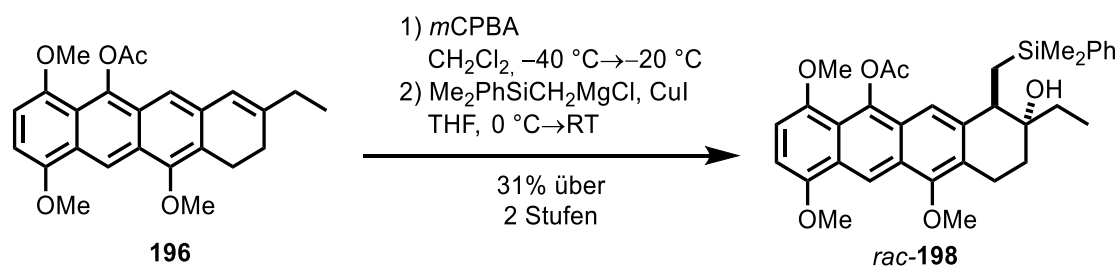
Die Verknüpfung der beiden Bausteine **186a** und **200** erfolgte durch eine *ortho*-Lithierung des AB-Fragments **200**, gefolgt von einer Transmetallierung auf Kupfer und abschließender Alkylierung mit dem Benzylbromid **186a**. Anschließend wurde der Ester **202** verseift, in einer FRIEDEL-CRAFTS Acylierung cyclisiert und direkt zu dem acetylierten Anthracenol **196** weiter umgesetzt (Schema 73).<sup>[111]</sup>



**Schema 73** – Kupplung der beiden Fragmente **186a** & **200** und anschließende Cyclisierung zum Anthracenol **196**.

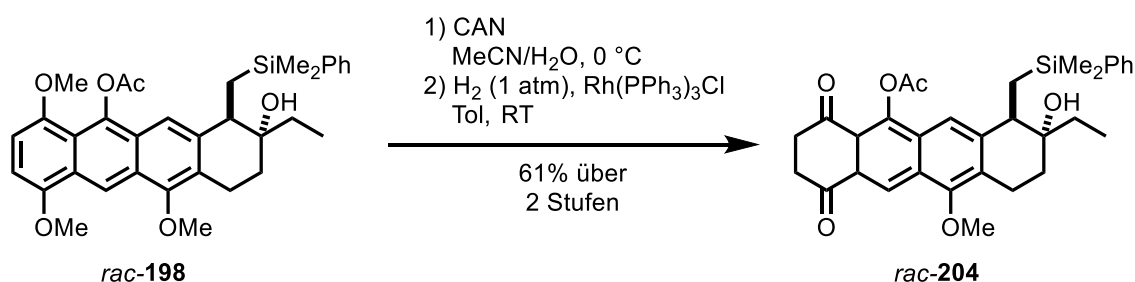


Es zeigte sich, dass das Anthracen **196** sehr instabil gegenüber oxidativen Bedingungen war. So schlugen alle asymmetrischen Epoxidierungen fehl und auch bei der racemischen Epoxidierung mit *m*CPBA musste die Reaktion nach 30 Minuten abgebrochen werden, um eine Zersetzung zu vermeiden. Dies führte zu dem racemischen Epoxid in einer Ausbeute von 36%. Bei der Öffnung des Epoxides mit dem Silyl-Grignard-Reagenz konnte nur das *trans*-Diastereomer **198** beobachtet werden (Schema 74).



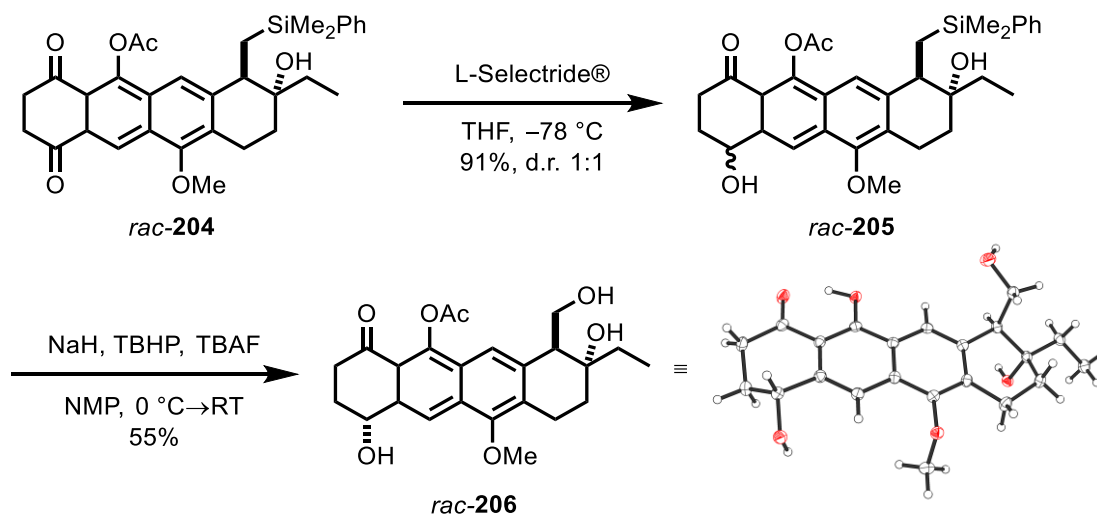
**Schema 74** – Epoxidierung und *trans*-selektive Öffnung des Epoxides **196** zum Silan **198**.

Um die Oxidations-Empfindlichkeit zu reduzieren, wurden im nächsten Schritt die beiden Methylether des D-Ringes oxidativ gespalten und das entstehende Benzochinon mit dem WILKINSON-Katalysator zum Diketon **204** hydriert (Schema 75).



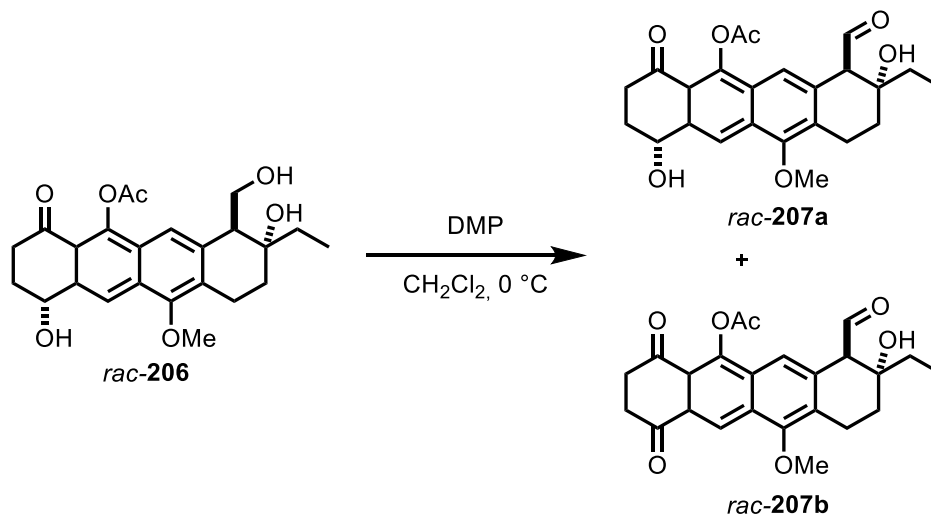
**Schema 75** – Oxidative Spaltung der Methylether und Hydrierung zum Diketon **204**.

Durch eine regioselektive Reduktion mit L-Selectride® konnte das Diol **205** in einem 1:1 Gemisch der beiden Diastereomere erhalten werden, das allerdings durch säulenchromatische Reinigung voneinander getrennt werden konnte. Die anschließende TAMAO-FLEMING Oxidation generierte den Alkohol **206**; die Struktur des Diols konnte mittels Kristallstrukturanalyse abgesichert werden (Schema 76).



**Schema 76** – Reduktion des Diketons **204** und anschließender TMAO-FLEMING Oxidation zur Darstellung des Diols **206** und dessen Kristallstruktur.

Die darauffolgende Oxidation des Alkohols **206** ließ sich nicht chemoselektiv durchführen, so kam es immer zu einem nicht trennbaren Produktgemisch des Aldehyds **207a** und des Ketoaldehyds **207b** (Schema 77). Ein Lösungsweg dafür wurde in der Masterarbeit HEINZE nicht entwickelt.

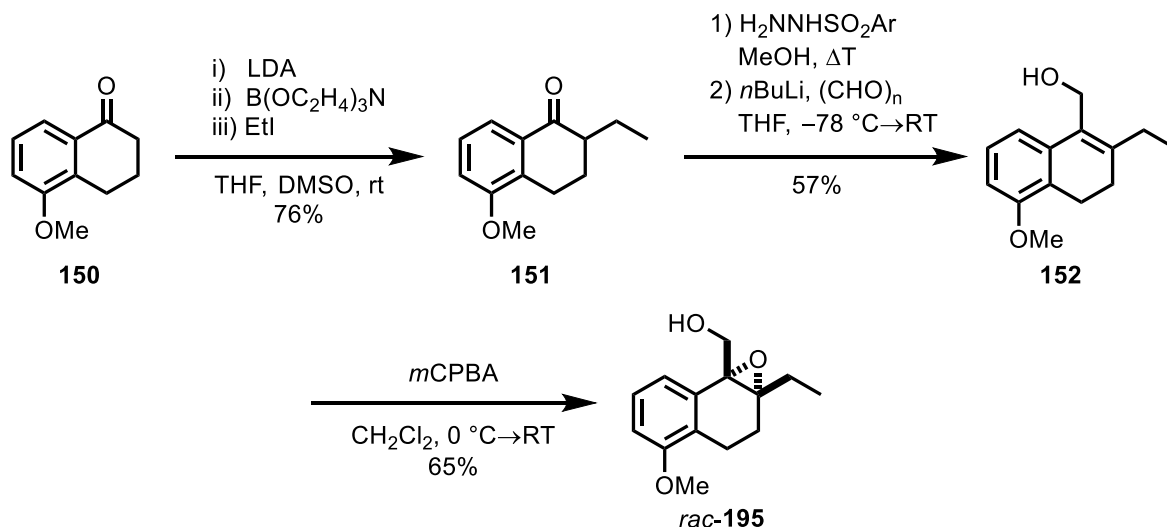


**Schema 77** – Oxidation des Diols **206**.

#### C.4.2 Epoxid Öffnung

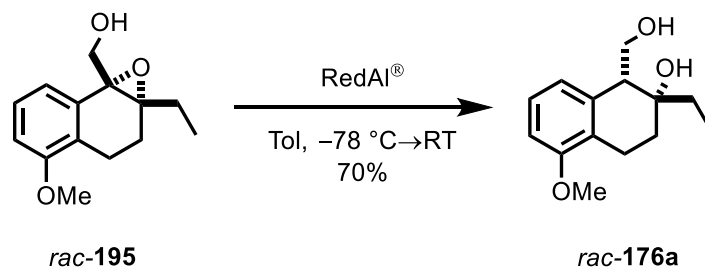
Da die Synthese von R. HEINZE racemisch war und die Versuche der asymmetrischen Epoxidierung nicht vielversprechend waren, wurde der Fokus zu Beginn dieser Arbeit noch einmal auf die Öffnung des Epoxyalkohols **195** gelegt. Dies hatte zum Ziel, einen Zugang zum *trans*-Diol **176a** zu entwickeln. Dafür wurde der racemische Epoxyalkohol **195** nach der

literaturbekannten Vorschrift dargestellt, in der die Ausbeuten von R. HEINZE reproduziert werden konnten (Schema 78).<sup>[114]</sup>



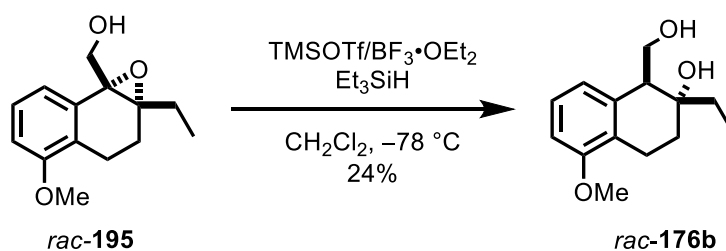
**Schema 78** – Darstellung des racemischen Epoxyalkohols **195**.

Der Epoxyalkohol **195** wurde mit verschiedene Hydridquellen umgesetzt und dabei die Diastereoselektivität untersucht. Der Einsatz von RedAl<sup>®</sup> führte in 70% Ausbeute zu dem bereits bekannten, aber nicht zielführenden, *cis*-Produkt **176a** (Schema 79).



**Schema 79** – *Cis*-selektive Epoxidöffnung mit RedAl.

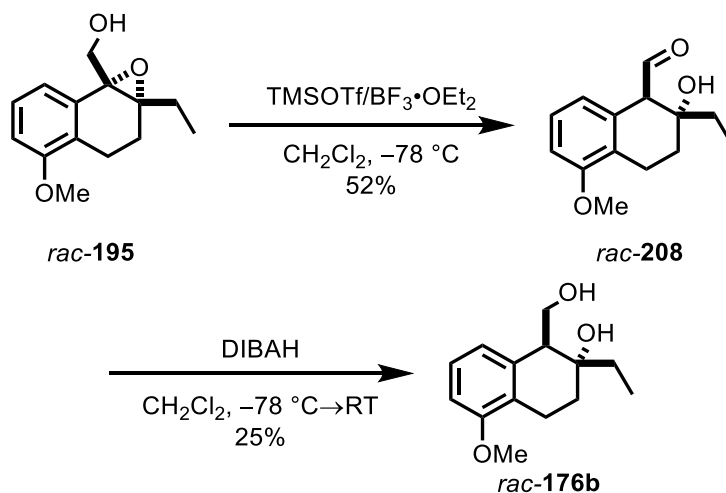
Bei der kationischen Hydrierung des Epoxyalkohols **195** mit einer Lewissäure und  $\text{Et}_3\text{SiH}$  konnte erstmals das *trans*-Diol **176b** isoliert werden, allerdings in einer sehr niedrigen Ausbeute von 24%. Als Lewissäure konnte sowohl TMSOTf als auch  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  eingesetzt werden (Schema 80). Dies ist insofern erstaunlich, als dass es bei der Umsetzung von TMSOTf vermutlich auch zur Bildung des Silylenolethers kommen wird. Allerdings scheint dieser keinen Einfluss auf die Reaktivität zu haben.



**Schema 80** – *Trans*-selektive Epoxidöffnung unter kationischer Hydrierung.

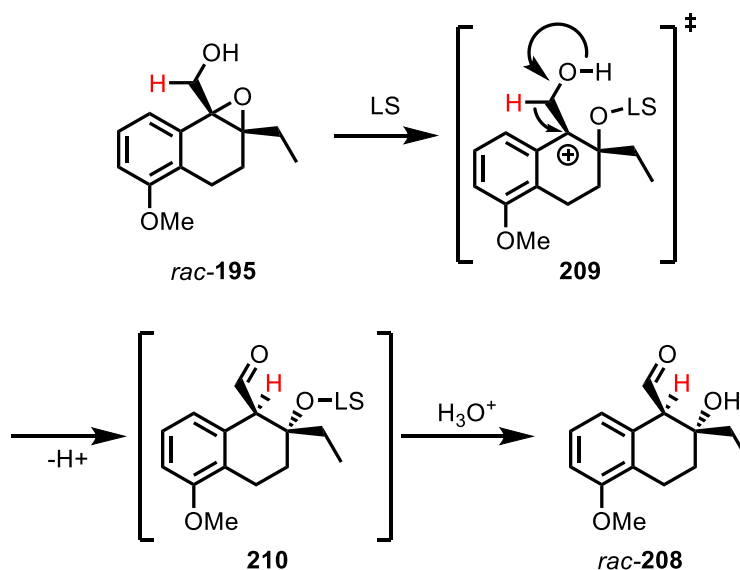
Interessanterweise konnte bereits bei der Umsetzung des Epoxides **195** mit einer Lewisäure ohne das Silan die Bildung eines neuen Produktes beobachtet werden. Nach Isolierung und Analyse der neuen Verbindung stellte sich heraus, dass es sich dabei um den *trans*-Aldehyd **208** handelte (Schema 81.) Es scheint sich um eine hoch diastereoselektive Reaktion zu handeln, da das *cis*-Isomer nicht detektiert werden konnte. Auch bei dieser Reaktion lieferten wieder TMSOTf als auch  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  das gewünschte Produkt.

Da es nicht gelang, den Aldehyd **208** zu kristallisieren und damit eine Kristallstrukturanalyse durchzuführen, wurde der Aldehyd **208** mit DIBAH zum *trans*-Alkohol **176b** reduziert und der Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen NMR-spektroskopischen Daten bestätigte die *trans*-Konfiguration (Schema 81).<sup>[104]</sup>



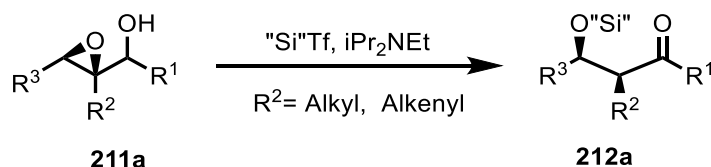
**Schema 81** – *Trans*-selektive Öffnung des Epoxides **195** zum Aldehyd **208** und anschließende DIBAH Reduktion.

Die Reaktion läuft mechanistisch wahrscheinlich über das Carbokation **209** mit anschließendem 1,2-Hydridshift ab und ist somit einer Semipinacol-Umlagerung verwandt (Schema 82).<sup>[115]</sup>



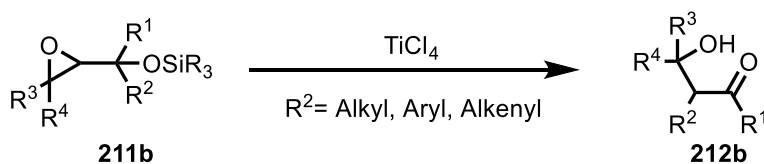
**Schema 82** – Postulierter Mechanismus der Semipinacol-Umlagerung.

Ein ähnlicher Reaktionstyp wurde bereits von JUNG *et al.* beschrieben.<sup>[115,116,117]</sup> Dabei kommt es zu einer *trans*-selektiven Öffnung eines Epoxyalkohols **211a** mittels Silyltriflaten und HÜNIG Base, durch die *syn*-Migration eines Hydrids zum Silyl-geschützten Alkoxy-carbonyl **212a**. Des Weiteren konnte von der Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass durch die asymmetrische SHARPLESS Epoxidierung eines (*Z*)-Allylalkohols nach der Umlagerung das entsprechende *anti*-Produkt gebildet wird, beim (*E*)-Allylalkohol dagegen das *syn*-Produkt.



**Schema 83** – Schematische Darstellung der *syn*-Hydrid-Migration bei Epoxyalkoholen nach JUNG *et al.*<sup>[117]</sup>

Auch YAMAOTO *et al.* beschreibt eine ähnliche Reaktion, allerdings wurde darin ein silylierter Epoxyalkohol **211b** eingesetzt und es wurde in den meisten Fällen die Umlagerung eines Alkyl-, Aryl oder Alkenylrestes beobachtet (Schema 84).<sup>[118,119]</sup>

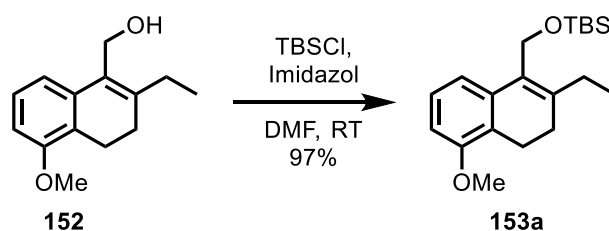


**Schema 84** – Schematische Darstellung der YAMAOTO-Umlagerung.<sup>[118,119]</sup>

Durch diese Umlagerung zum Aldehyd **208** konnte ein Oxidations-Schritt gespart werden und durch die erfolgreiche *trans*-Öffnung des Epoxides war es schließlich möglich Nivetetracyclat A (**177**) asymmetrisch aufzubauen.

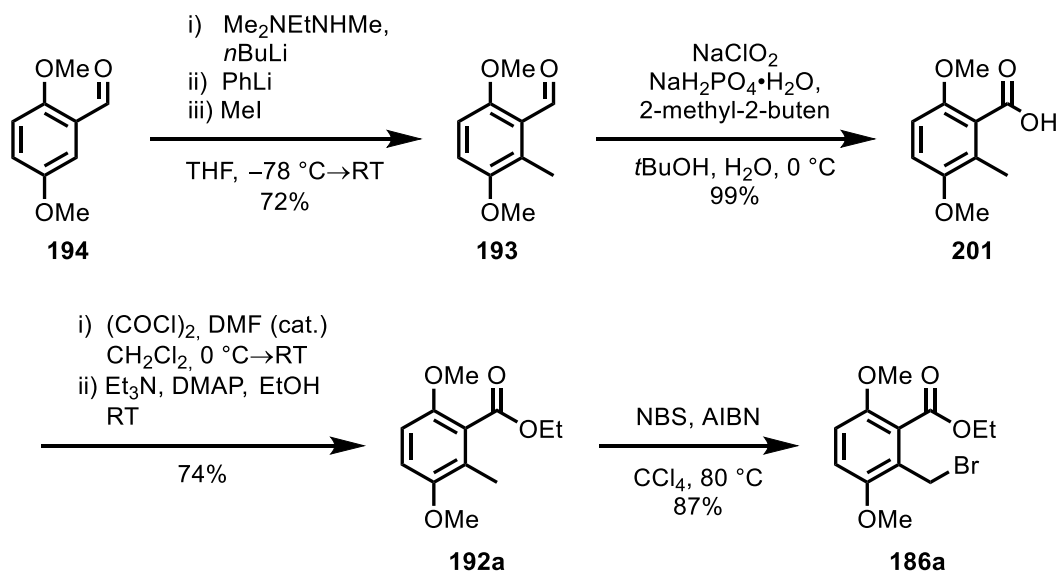
### C.4.3 Aufbau des tetracyclischen Grundgerüsts

Für die spätere SHARPLESS Epoxidierung musste der Allylalkohol des AB-Fragments **152** geschützt werden. Aufgrund der relativ hohen Stabilität gegenüber basischen Bedingungen und der einfachen Abspaltung fiel die Entscheidung auf die TBS-Schutzgruppe.<sup>[120]</sup> Diese Schützung verlief in sehr guten Ausbeuten (Schema 85).



**Schema 85** – TBS-Schützung des Allylalkohols **152**.

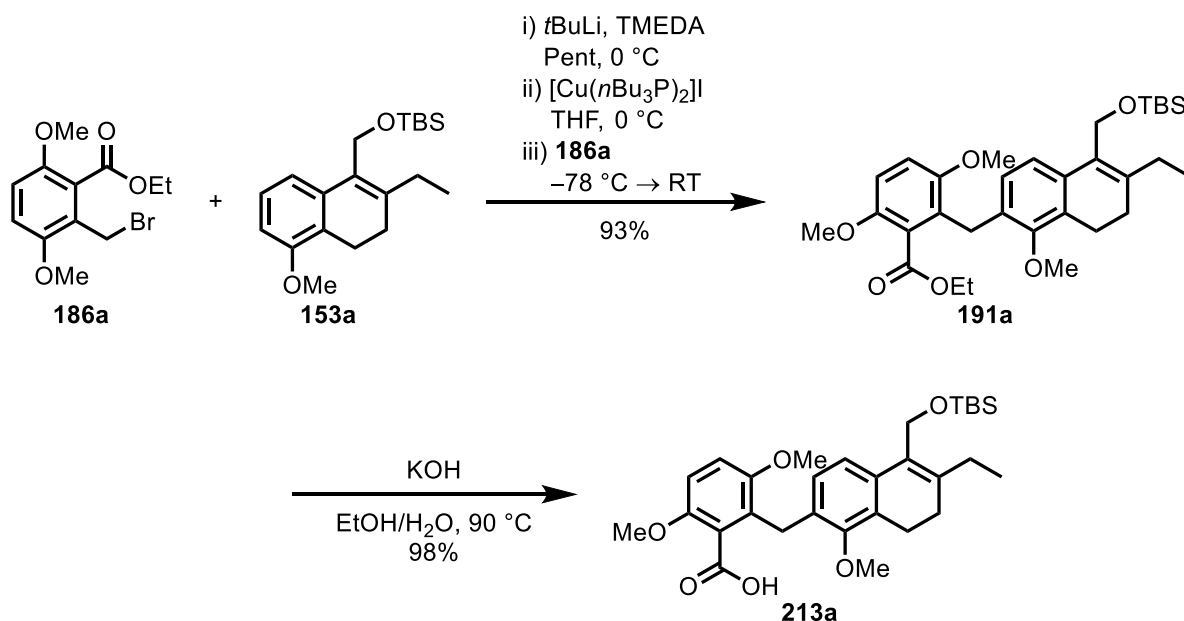
Das D-Fragment **186a** wurde analog zu der von R. HEINZE entwickelten Route synthetisiert, wobei die Ausbeuten reproduziert werden konnten (Schema 86).<sup>[114]</sup>



**Schema 86** – Aufbau des D-Fragmentes.

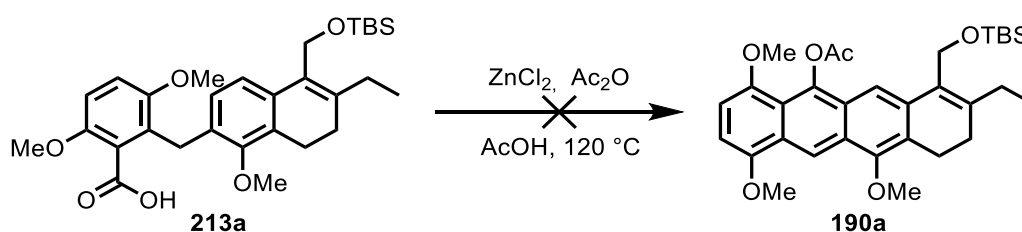
Für die Kupplung der beiden Bausteine **186a** und **153a** wurde auch auf das Protokoll von R. HEINZE zurückgegriffen.<sup>[114]</sup> Das geschützte AB-Fragment **153a** konnte analog zu dem Dihydronaphthalin **200** *ortho* zu der Methoxy-Gruppe mit *t*BuLi deprotoniert werden. Die folgende Transmetallierung auf Kupfer ermöglichte die finale Alkylierung mit dem

D-Fragment **186a**. Die anschließende Verseifung des Esters **191a** lieferte die Carbonsäure **213a** (Schema 87).



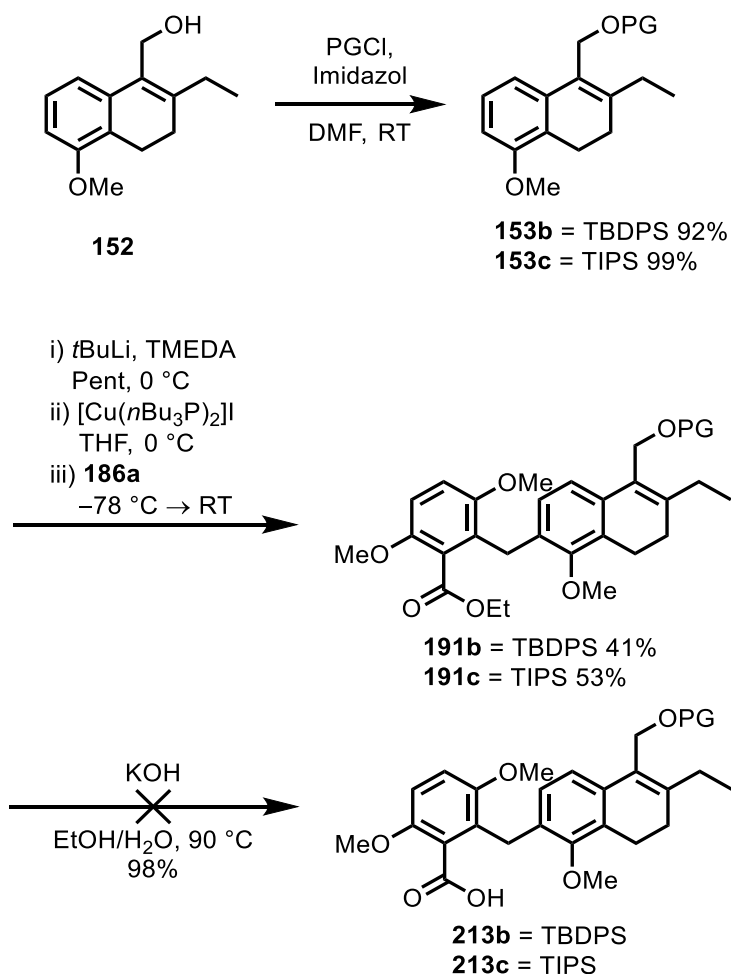
**Schema 87** – Kupplung der beiden Ringfragmente **186a** & **153a** und anschließende Verseifung des Esters **191a**.

Die Cyclisierung der Carbonsäure **213a** mittels  $\text{ZnCl}_2$  und  $\text{Ac}_2\text{O}$  in refluxierender Essigsäure führte nicht zu dem gewünschten tetracyclischen Grundgerüst **190a** (Schema 88).<sup>[111]</sup> Stattdessen kam es zu einem komplexen Produktgemisch. Dies ist auf die vermutliche Entschützung der TBS-Gruppe unter den sauren Bedingungen der Reaktion und die damit verbundenen Nebenreaktion zurückzuführen.



**Schema 88** – Versuchte Cyclisierung der Carbonsäure **213a**.

Aufgrund dieser Beobachtung wurden weitere säurestabilere Schutzgruppen in der Synthesesequenz getestet (Schema 89).



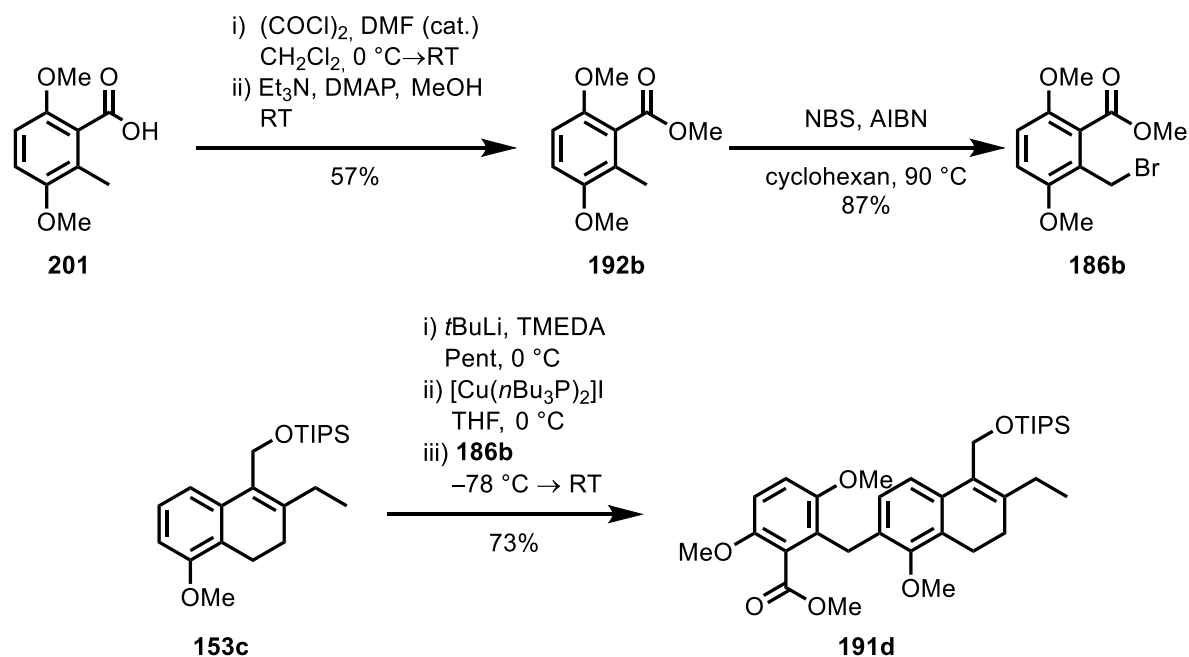
**Schema 89** – Schützung des Allylalkohols **152**, mit darauffolgender Kupplung und Verseifung zur Benzoessäure **213b,c**.

Es war möglich, den Allylalkohol **152** sowohl mit TBDPSCl als auch mit TIPSCl in das jeweilige geschützte Derivat **153b** und **153c** zu überführen. Mit beiden Bausteine **153b**, **153c** konnte die Kupplungsreaktion durchgeführt werden, allerdings sank die Ausbeute mit der Zunahme des sterischen Anspruchs der Schutzgruppe. Dies liegt vermutlich an der erschwerten Deprotonierung in *ortho*-Position zur Methoxy-Gruppe, da diese bei sterisch anspruchsvollen Schutzgruppen schwerer zugänglich ist. Die Verseifung der beiden Derivate **191b**, **191c** führte nicht zu der gewünschten Carbonsäure **213b**, **213c**, stattdessen kam es zur Entschützung. Auch die Verwendung von anderen Alkoxybasen wie LiOH oder NaOH führte nicht zur Bildung der Carbonsäure. Daraufhin wurde entschieden anstelle des Ethylesters **186a** einen Methylester **186b** zu verwenden, der einfacher zu verseifen sein sollte.<sup>[120]</sup> Die TIPS-Schutzgruppe ist unter basischen Bedingungen stabiler als TBDPS-Schutzgruppe, deswegen wurden die folgenden Versuche nur mit der TIPS-Schutzgruppe durchgeführt.<sup>[120]</sup>

Der Methylester **186b** wurde analog zum Ethylester **186a** dargestellt, allerdings konnte bei der Veresterung der Säure **201** mit MeOH nur eine moderate Ausbeute von 57% erreicht werden.

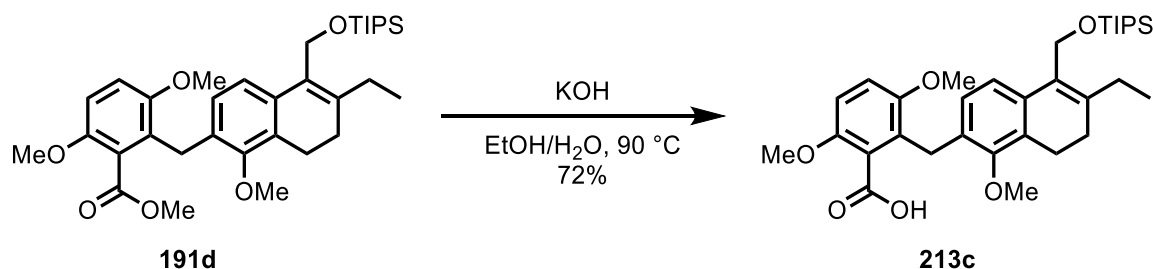


Die Gründe dafür wurden nicht näher untersucht. Im Zuge der Synthese wurde für die WOHL-ZIEGLER Bromierung ein alternatives Lösungsmittel zu Tetrachlormethan gesucht, da dieses auf Grund der hohen Toxizität und die Verfügbarkeit sehr eingeschränkt ist. Es zeigte sich, dass mit Cyclohexan ähnliche Ausbeuten (87%) in der Bromierung erreicht werden konnten. Die Kupplung der beiden Bausteine **153c** und **186b** konnte mit leicht verbesserter Ausbeute im Vergleich zu dem Ethylester **186a** durchgeführt werden (Schema 90.)



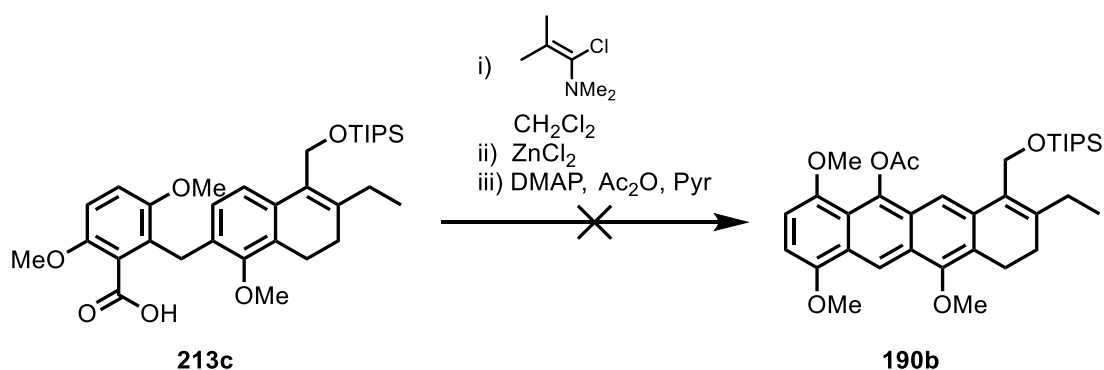
**Schema 90** – Synthese des Methylesters **186b** und anschließende Kupplung mit dem AB-Fragment **153c**.

Die Verseifung des *ortho*, *ortho* disubstituierten Methylesters **191d** lieferte zwar die Carbonsäure **213c**, allerdings musste die Reaktion nach genau vier Stunden aufgearbeitet werden, da bei längerer Reaktionszeit auch die Spaltung der TIPS-Schutzgruppe eintrat (Schema 91). Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, wurden wieder verschiedene Alkoxybasen wie LiOH oder NaOH getestet, allerdings führte dies nicht zur Bildung der Carbonsäure **213c**. Auch das Hinzufügen eines Cosolvents wie THF, welches die Löslichkeit des Esters **191d** erhöhte, führte zu keinem besseren Ergebnis.



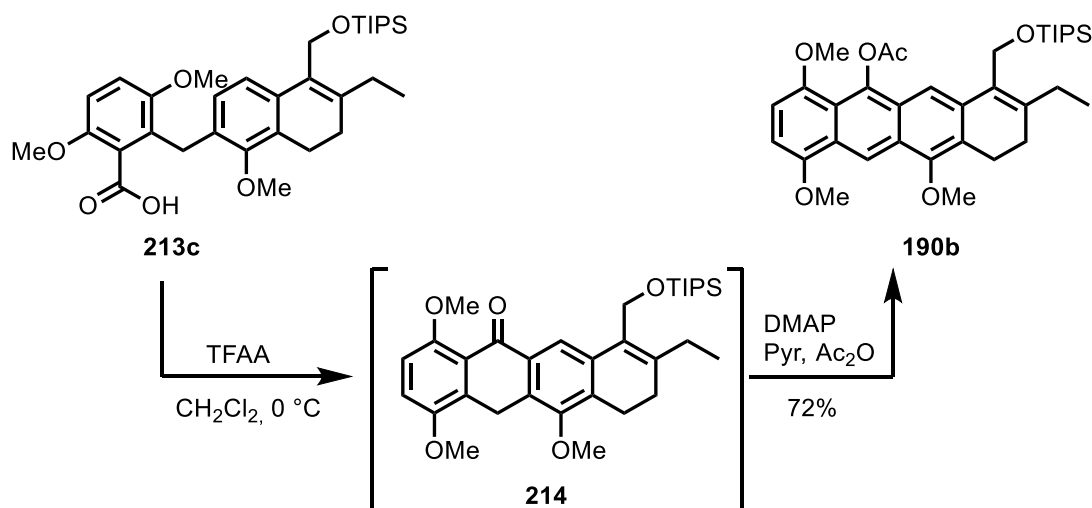
**Schema 91** – Verseifung des Methylesters **191d**.

Die anschließende Cyclisierung der Carbonsäure **213c** unter literaturbekannten Bedingungen führte allerdings wieder nur zu einem komplexen Produktgemisch.<sup>[114]</sup> Neben der einstufigen Cyclisierung mit  $\text{ZnCl}_2$  und  $\text{Ac}_2\text{O}$  unter thermischen Bedingungen, ist auch eine dreistufige Cyclisierung mit GHOSEZ-Reagenz<sup>[121]</sup> in der Literatur beschrieben.<sup>[112,122]</sup> Dabei wird im ersten Schritt mit dem GHOSEZ-Reagenz unter neutralen Bedingungen das Säurechlorid generiert, das dann mit  $\text{ZnCl}_2$  als Lewisäure in einer intramolekularen FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung zum tetracyclischen Phenol reagiert. Das intermediär entstehende Phenol wurde anschließend direkt acetyliert. Der Vorteil dieser Methode liegt in den milden Reaktionsbedingungen und sollte somit mit der TIPS-Schutzgruppe kompatibel sein. Aber auch hierbei kam es lediglich zur Zersetzung der Carbonsäure **213c** (Schema 92).



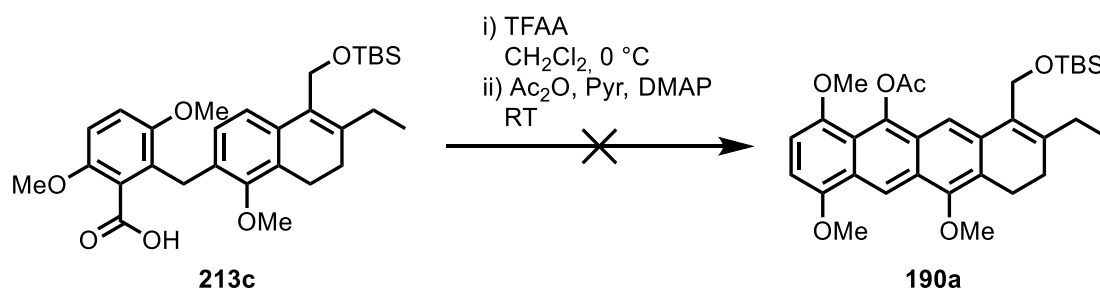
**Schema 92** – Versuchte Cyclisierung der Carbonsäure **213c** unter der Verwendung des GHOSEZ-Reagenz.

Wie bereits in Kapitel C.1.3 beschrieben wurde in der Synthese von Aklavinon (**161**) eine ähnliche Cyclisierung zum Anthron mittels TFAA durchgeführt.<sup>[103]</sup> Angewendet auf die hier untersuchte Cyclisierung konnte das Anthron **214** nicht isoliert werden. Obwohl die Bildung eines neuen Produktes mittels DC beobachtet werden konnte, kam es bei jeglichen Aufarbeitungsversuchen zur Zersetzung dieses Produktes. Deswegen wurde das Anthron **214** durch die direkte Zugabe von Pyridin und  $\text{Ac}_2\text{O}$  in das acetylierte tetracyclische Grundgerüst **190b** überführt (Schema 93).



**Schema 93** – Cyclisierung der Carbonsäure **213c** über das Anthron **214** zu dem acetylierten Produkt **190b**.

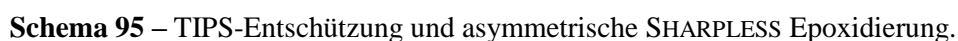
Es wurde versucht, diese Bedingungen auf das TBS-Derivat **213c** zu übertragen, da bei der Kupplung und der Verseifung bessere Ausbeuten erreicht werden konnten. Allerdings konnte dabei keine Bildung des tetracyclischen Grundgerüsts **190a** beobachtet werden, stattdessen kam es zu der Zersetzung der Carbonsäure **213c** (Schema 94). Dies kann durch die Instabilität der TBS-Gruppe gegenüber sauren Bedingungen und der damit verbundenen Abspaltung erklärt werden.<sup>[120]</sup>



**Schema 94** – Versuchte Cyclisierung und Aromatisierung des TBS-Derivates **213c**.

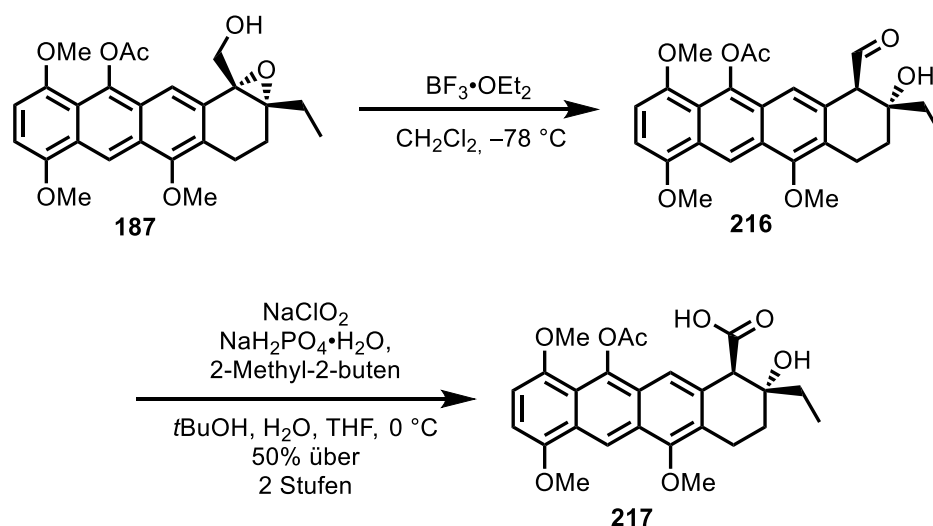
#### C.4.4 Synthese des Strukturmotives des A-Ringes

An dem fertiggestellten tetracyclischen Grundgerüst **190b** konnte die diastereoselektive Epoxidöffnung untersucht werden. Im ersten Schritt wurde die TIPS-Schutzgruppe abgespalten, sodass der entstandene Allylalkohol **215** in einer asymmetrischen SHARPLESS Epoxidierung umgesetzt werden konnte.<sup>[123]</sup> Dafür wurde eine modifizierte Vorschrift von LERA *et al.* verwendet. Da bei der Umsetzung bei  $-20^\circ\text{C}$  nur ein Enantiomerenüberschuss von 75% erhalten werden konnte.<sup>[124]</sup> Die Erniedrigung der Temperatur auf  $-40^\circ\text{C}$  und die Erhöhung des Titankomplexes auf ein Äquivalent steigerte den Enantiomerenüberschuss des



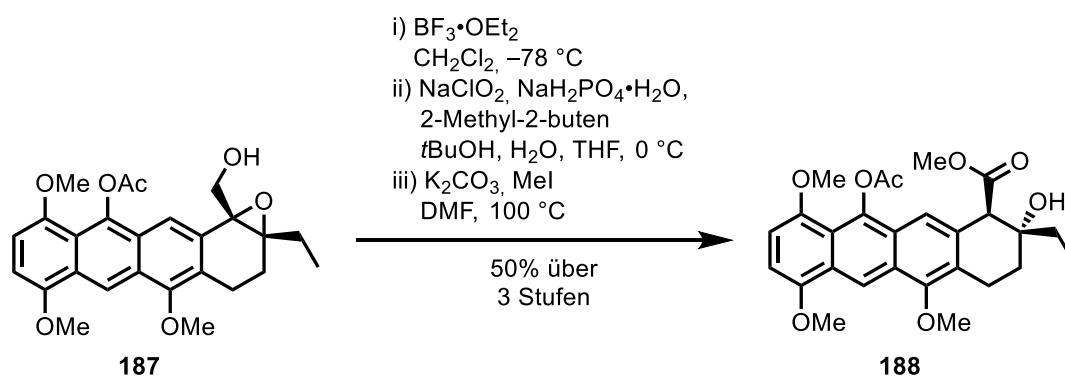
Des Weiteren war die Aufarbeitung der Reaktion entscheidend. So konnte nur dann eine gute Ausbeute erreicht werden, wenn das Reaktionsgemisch für 30 min mit einer Mischung aus  $\text{FeSO}_4$  und Zitronensäure in Wasser gerührt und danach gegen Natronlauge ausgeschüttelt wurde.<sup>[125]</sup> Im Gegensatz zu der Epoxidierung des AB-Fragmentes führte eine Erniedrigung der Katalysatorbeladung zu schlechteren Ausbeuten und schlechteren Selektivitäten.<sup>[114]</sup> Die racemische Referenzprobe wurde durch eine Vanadium-katalysierte Epoxidierung erhalten.<sup>[126]</sup>

83



**Schema 96** – Epoxidöffnung und anschließende Oxidation zur Carbonsäure **217**.

Da die Reinigung der Carbonsäure **217** sich als zeitintensiv herausstellte, wurde auch diese direkt weiter zu dem Methylester **188** umgesetzt. Auf diese Weise konnte der Methylester **188** in 50% Ausbeute über drei Stufen dargestellt werden (Schema 97).



**Schema 97** – Darstellung des Methylesters **188** in einer dreistufigen Synthesesequenz.

In der gesamten Synthesesequenz konnte nur die Bildung eines Diastereomers beobachtet werden. Es handelt sich bei dem Methylester **188** um einen Schaum, sodass es nicht möglich war, eine Kristallstrukturanalyse durchzuführen. Stattdessen wurden die NOESY-Korrelationen genutzt, um die Struktur des Diastereomers **188** aufzuklären (Abbildung 12).

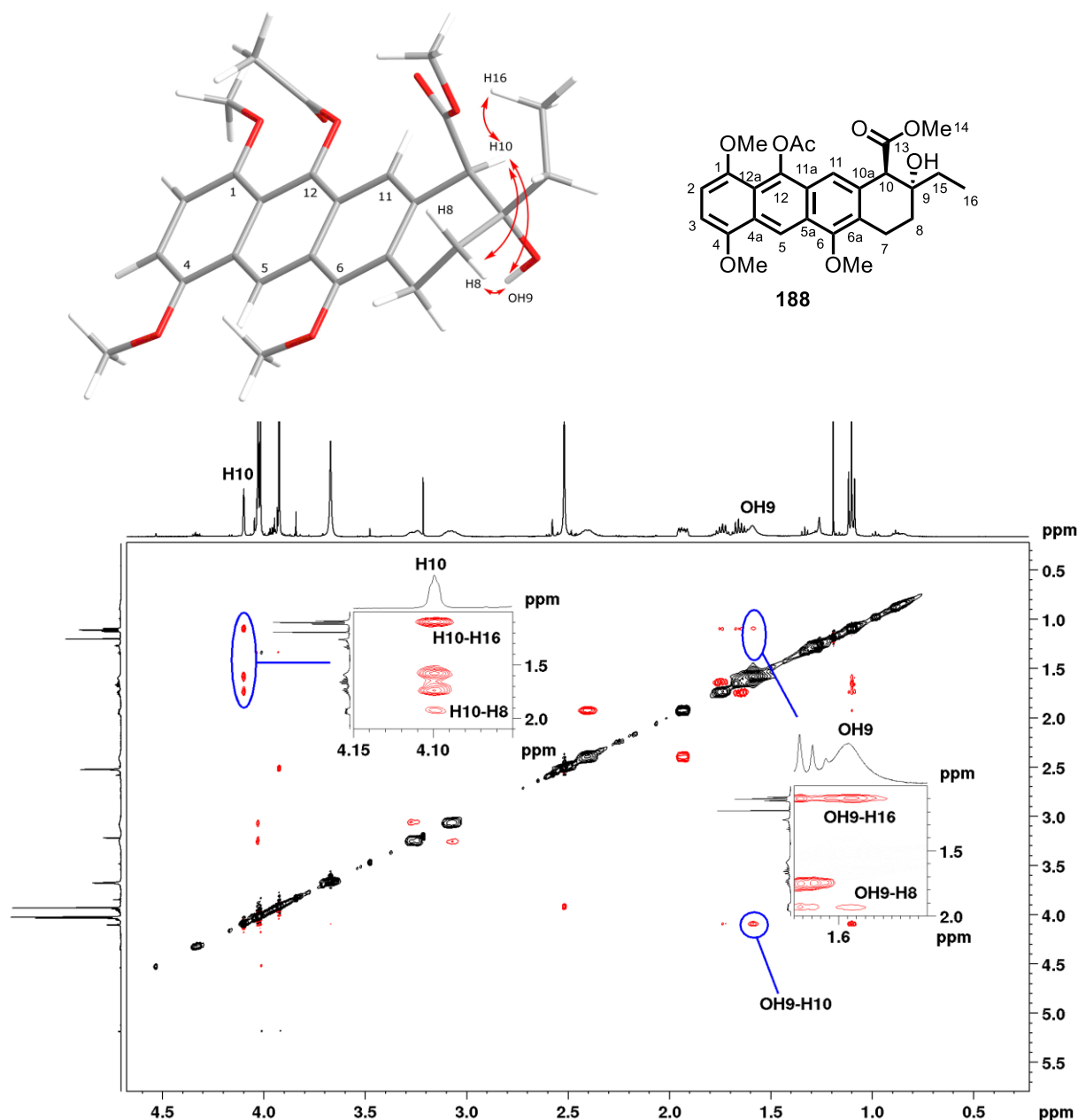
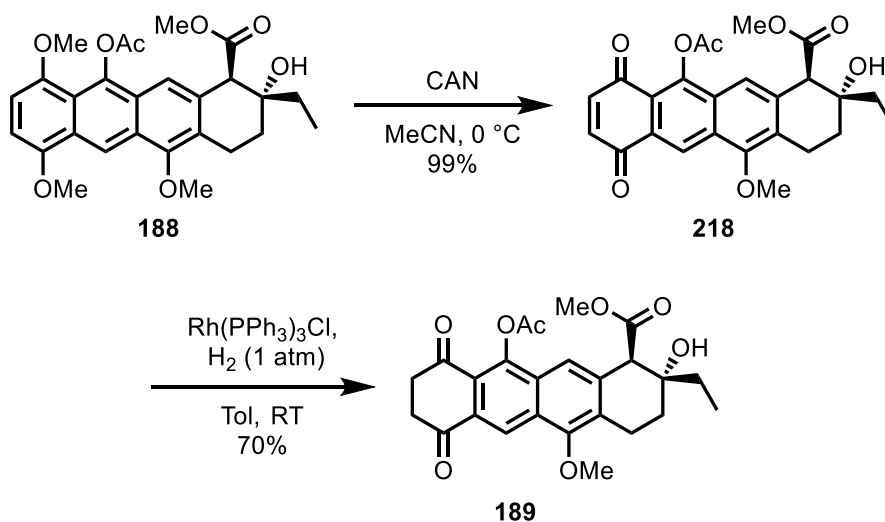


Abbildung 12 – Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum des Methylesters **188** in  $\text{CDCl}_3$ .

Das Kreuzsignal zwischen OH9 und H10, sowie von H10 als auch von OH9 zu demselben H8-Atom legen nahe, dass OH9 und H10 auf der gleichen Seite, also *cis*, zueinander liegen und somit der Ester *trans* zu OH9 steht. Auch die Isolierer des Naturstoffes beschreiben die gleichen Kreuzsignale für das Strukturmotiv am A-Ring im ROESY-Spektrum von Nivetetracyclat A (**177**).<sup>[108]</sup>

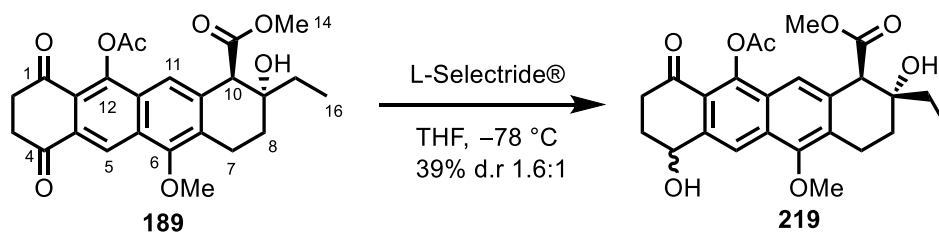
#### C.4.5 Synthese des Strukturmotivs des D-Rings

Für den Aufbau des Strukturmotivs am D-Ring wurden zunächst die beiden Methoxy-Gruppen oxidativ gespalten.<sup>[127]</sup> Das dabei entstehende Chinon **218** wurde nach der Vorschrift von R. HEINZE mittels WILKINSON-Katalysator zum Diketon **189** hydriert (Schema 98).<sup>[114]</sup>



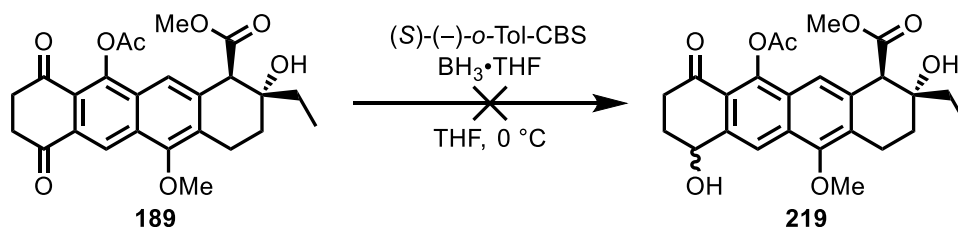
**Schema 98** – Oxidative Spaltung der beiden Methoxy-Gruppen und anschließende Hydrierung zum Diketon **189**.

Die darauffolgende Reduktion sollte chemoselektiv an der C4-Position ablaufen, da das Carbonyl an C1 Teil eines vinylogenen Esters und somit unreaktiver ist. Das Keton **189** konnte chemoselektiv mit L-Selectride® zum Alkohol **219** zu reduzieren werden, allerdings lag der Diastereomerenüberschuss mit 1.6:1 relativ niedrig (Schema 99).



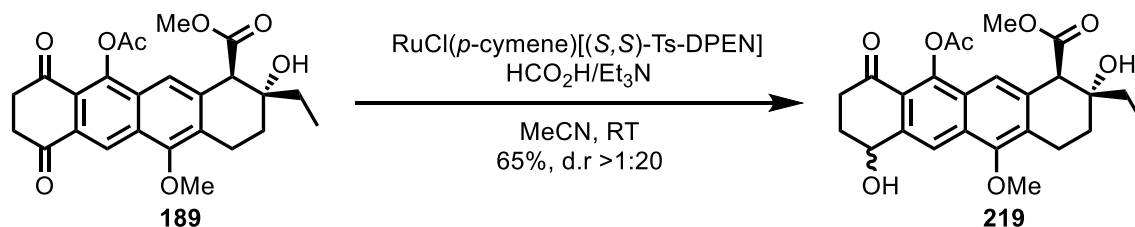
**Schema 99** – Reduktion des Diketons **189** mit L-Selektid.

Anschließend wurde mittels CBS-Katalysators versucht, eine höhere Diastereoselektivität zu erreichen, allerdings kam es dabei zu einem komplexen Produktgemisch (Schema 100).<sup>[110]</sup>



**Schema 100** – Reduktion des Diketons **189** mit dem CBS-Katalysators.

Durch die Verwendung des NOYORI-Katalysators konnte der Alkohol **219** in 65% Ausbeute erhalten werden, wobei nur die Bildung eines Diastereomers beobachtet werden konnte (Schema 101).

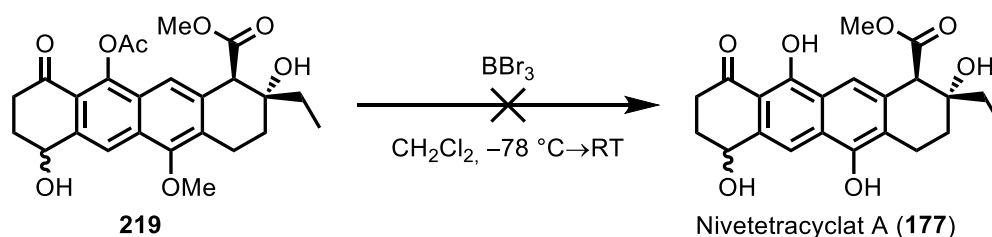


**Schema 101** - Reduktion des Diketons **189** mit dem NOYORI-Katalysator.

Die Auswertung des NOESY-Spektrums ergab keinen Aufschluss darüber, um welches Diastereomer es sich handelte. Durch die Auswertung der NMR-Daten konnte lediglich bestimmt werden, dass die Selektivität im Vergleich zu der Reduktion mit L-Selektid umgekehrt ist. Die genaue Aufklärung sollte nach der Entschützung durch den Vergleich der analytischen Daten des synthetisierten mit dem isolierten Naturstoff erfolgen.

#### C.4.6 Entschützung und Abschluss der Synthese

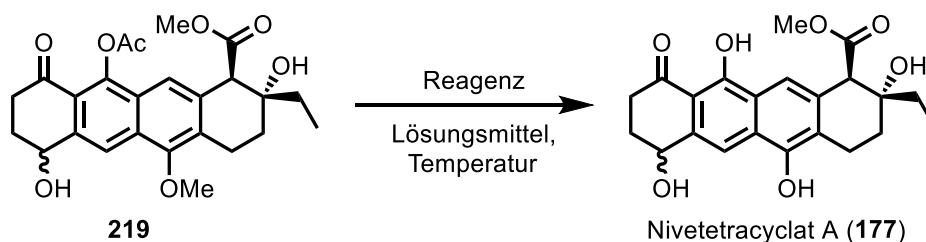
Die Entschützung der Methoxy-Gruppe und Acetyl-Gruppe sollte in einer Stufe durchführbar sein, da beide Schutzgruppen unter ähnlichen Bedingungen gespalten werden. Dabei sollte, wenn möglich der Methylester nicht hydrolysiert werden. Dafür wurde wie bei Przewalskin (**28**) (Kapitel B.4.5) versucht, mit  $\text{BBr}_3$  zu entschützen, allerdings konnte dabei nur die Zersetzung des Eduktes **219** beobachtet werden (Schema 102).

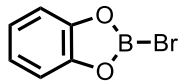


**Schema 102** – Versuche der Spaltung der Methylethers und der Acetyl-Gruppe mit  $\text{BBr}_3$ .

Daraufhin wurden weitere Entschützungsmethoden untersucht, die in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst sind (Tabelle 12).



**Tabelle 12** – Untersuchte Methoden zur Abspaltung der Methoxy- und Acetyl-Gruppe.


	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ergebnis
1	BBr <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–78-24	Zersetzung
2	BCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	Zersetzung
3	AlCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	Zersetzung
4	AlCl <sub>3</sub>	EtSH	0-24	OAc-Spaltung
5	AlBr <sub>3</sub>	EtSH	0-24	Zersetzung
6	TMSI	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–78-0	Zersetzung
7	BCl <sub>3</sub> + Bu <sub>4</sub> NI	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–78-24	Zersetzung
8		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	OAc-Spaltung/ Zersetzung
9	EtSNa	DMF	24	Zersetzung
10	LiPPh <sub>2</sub>	THF	0-24	Zersetzung
11	LiBr	DMF	80	Zersetzung

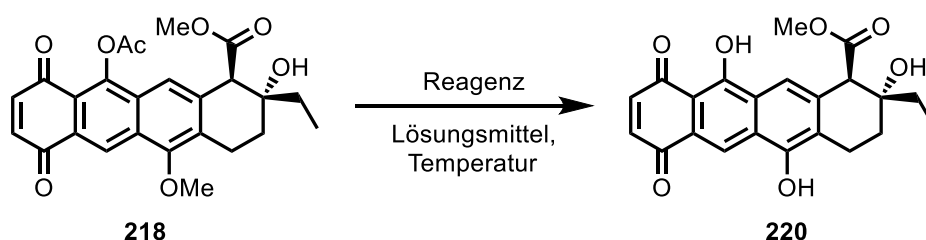
a) Erwärmung in 10 °C Schritten.

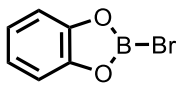
Die Reaktion mit BBr<sub>3</sub> wurde näher untersucht, indem die Temperatur von –78 °C in 10 °C-Schritten langsam erhöht wurde. Es zeigte sich, dass es bis zu einer Temperatur von –50 °C zu keinem Umsatz kam. Wurde die Reaktionslösung weiter erwärmt, setzte die langsame Zersetzung des Eduktes **219** ein (Eintrag 1). Auch die Verwendung der schwächeren Lewisäure BCl<sub>3</sub> führte nur zur Zersetzung des Eduktes **219** (Eintrag 2).<sup>[128]</sup> An einem ähnlichen Molekül wurde AlCl<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zum Entschützen genutzt, dies konnte aber nicht auf die hier untersuchte Reaktion übertragen werden (Eintrag 3).<sup>[129]</sup> Bei der Verwendung des koordinierenden Lösungsmittels EtSH, welches die Lewis-Acidität herabsetzt, kam es zur selektiven Entschützung der Acetyl-Gruppe, allerdings konnte die Spaltung der Methoxy-Gruppe auch nach längerer Reaktionszeit nicht beobachtet werden (Eintrag 4). AlBr<sub>3</sub> als stärkere Lewisäure in Kombination mit EtSH führte dagegen wieder direkt zur Zersetzung des Eduktes **219** (Eintrag 5).<sup>[130]</sup> Der Einsatz von TMSI führte zu dem gleichen Ergebnis wie bei BBr<sub>3</sub>: bei niedrigen Temperaturen kam es erst zu keinem Umsatz und beim Erwärmen zersetzte

sich das Edukt **219** (Eintrag 6).<sup>[131]</sup> Die Kombination aus  $\text{BCl}_3$  mit  $\text{Bu}_4\text{NI}$  führt laut Literatur bei niedrigen Temperaturen zu einer selektiven Spaltung von Methoxyarylethern.<sup>[132]</sup> Allerdings konnte auch hier wieder nur die Zersetzung des Eduktes **219** beobachtet werden (Eintrag 7). Bei der Verwendung des Catecholboran-Derivates dagegen, konnte eine selektive Entschützung der Acetyl-Gruppe detektiert werden.<sup>[133]</sup> Es war jedoch nicht möglich damit die Methoxy-Gruppe zu spalten, da bei einer längeren Reaktionszeit oder beim Erwärmen die Zersetzung des Eduktes eintrat (Eintrag 8). Auf Grund dieser Beobachtung wurde gefolgert, dass der Ester **219** nicht unter Lewis-sauren Bedingungen entschützt werden kann. Daher wurden nukleophile Methoden untersucht, bei denen es allerdings auch nur zur Zersetzung des Eduktes **219** kam (Eintrag 9, 10, 11).<sup>[134]</sup>

Bei all diesen Versuchen konnte die Spaltung der Methylesters nicht beobachtet werden. Somit konnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine Entschützung des Esters **219** nicht, oder nur unter sehr großem Aufwand, möglich ist. Es wurde postuliert, dass die benzyliche OH-Gruppe unter diesen Bedingungen sehr wahrscheinlich eliminiert wurde und es deswegen zu einer Vielzahl von Nebenreaktion kam. Daher wurde der Versuch unternommen, die Entschützung vor der Reduktion des Diketons **189** durchzuführen. Dafür wurde sowohl das Chinon **218** als auch das Diketon **189** unter verschiedenen Entschütungsbedingungen getestet (Tabelle 13).

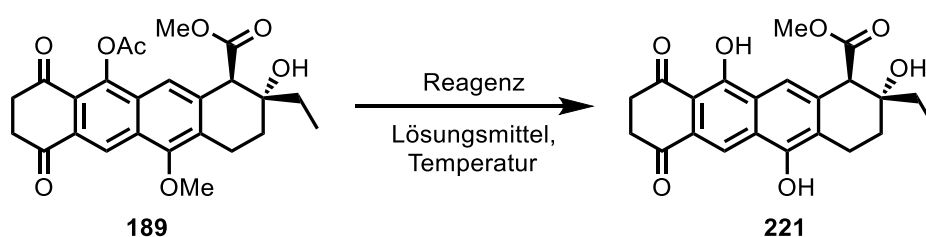
**Tabelle 13** – Entschütungs-Ansätze des Chinons **218**.



	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur[°C]	Ergebnis
1	$\text{BBr}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78-24	Zersetzung
2	TMSI	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78-0	Zersetzung
3		$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0	Zersetzung
4	$\text{EtSNa}$	DMF	24	Zersetzung
5	$\text{LiI} +$ Benzoessäure	Pyridin + Collidin	140	Zersetzung

Dabei kam es bei der Entschützung des Chinons **218** unter Lewis-sauren Bedingungen, als auch unter nukleophilen Bedingungen, zu einem komplexen Produktgemisch (Eintrag 1-4). Auch die bei der Totalsynthese von Aklavinon (**161**) entwickelte Methode zur Entschützung führte nur zur Zersetzung (Eintrag 5). Die vielen Nebenprodukte bei den Reaktionen sind wahrscheinlich auf das Chinon-Strukturmotiv zurückführen, das durch Lewissäuren selbst aktiviert wird. Dieses Problem kann durch den Einsatz des Diketons **189** umgangen werden, da bei diesem die Doppelbindung des Chinons bereits hydriert ist (Tabelle 14).

**Tabelle 14** – Entschütungs-Ansätze des Diketons **189**.

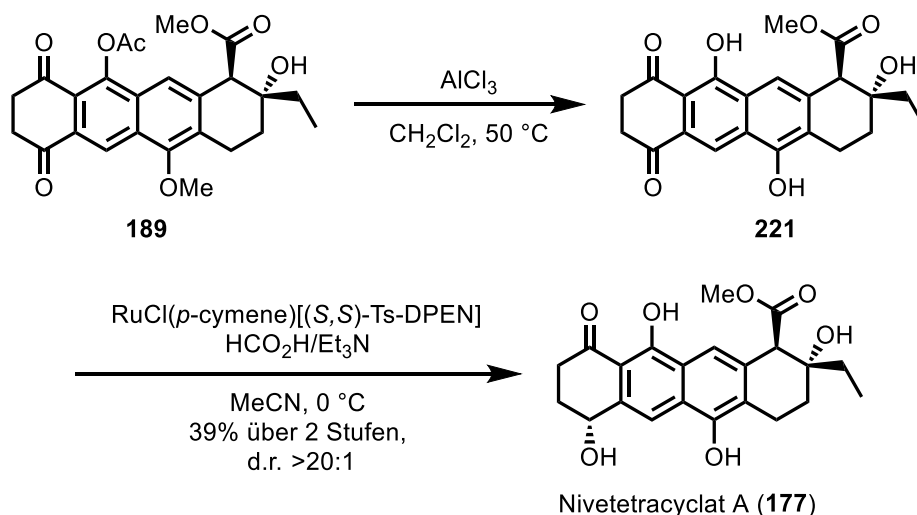


	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ergebnis
1	$\text{BBr}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78-24	Zersetzung
2	$\text{BCl}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0	Zersetzung
3	$\text{AlCl}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	24	OAc-Spaltung
4	$\text{AlCl}_3$	EtSH	0-24	OAc-Spaltung
5	$\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	24	Zersetzung
6		$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0	Hydrochinon
7	EtSNa	DMF	24	Zersetzung
8	$\text{LiPPh}_2$	THF	0-24	Zersetzung
9	LiI + Benzoessäure	Pyridin + Collidin	140	Hydrochinon

Doch auch bei der Umsetzung des Diketons **189** mit Bor-Lewissäuren kam es zur Zersetzung des Eduktes (Eintrag 1, 2). Bei der Verwendung von  $\text{AlCl}_3$  kam es zur selektiven Abspaltung der Acetylgruppe. Eine längere Reaktionszeit führte aber dieses Mal nicht zu einer Zersetzung; Stattdessen stagnierte der Umsatz (Eintrag 3). Wurde  $\text{AlCl}_3$  in Kombination mit EtSH verwendet, konnte zwar auch die Spaltung der Acetyl-Gruppe beobachtet werden, allerdings verlief diese unvollständig und nicht selektiv (Eintrag 4). Am Diketon **189** wurde außerdem eine Vorschrift mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  getestet, jedoch ohne Erfolg (Eintrag 5).<sup>[135]</sup> Sowohl mit dem

Catecholboran-Derivat als auch bei der Umsetzung mit LiI und Benzoesäure kam es zur Bildung des Dihydroxybenzol-Derivates, wobei jedoch das Produkt nicht isoliert werden konnte (Eintrag 6, 9). Auch die Abspaltung unter nukleophilen Bedingungen lieferte nicht das gewünschte Produkt **221** (Eintrag 7, 8).

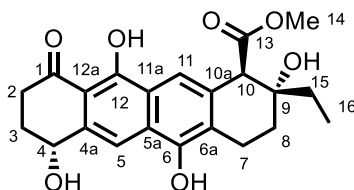
Durch die selektive Acetyl-Entschützung und die Beobachtung, dass das Edukt **189** unter der Einwirkung von  $\text{AlCl}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  für längere Zeit stabil war (Eintrag 3), wurden die Bedingungen näher untersucht. Es stellte sich heraus, dass es bei einer Temperatur von  $50\text{ }^\circ\text{C}$  über 19 h auch zur Abspaltung der Methylgruppe kam. Allerdings konnte dies anfangs nicht reproduziert werden. Erst nach dem zweifachen Trocknen des Lösungsmittels  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – erst wurde es über Calciumhydrid destilliert und dann über Molsieb  $4\text{ \AA}$  gelagert – konnte die Entschützung zuverlässig reproduziert werden. Neben dem gewünschten Produkt **221** trat unter diesen Bedingungen aber auch zu einem großen Anteil Zersetzung auf. Durch eine Filtration über Kieselgel konnte das Produkt **221** in einer für die nächste Stufe ausreichenden Reinheit erhalten werden. Abschließend konnte das entschützte Diketon **221** mittels NOYORI Transferhydrierung zu Nivetetracyclat A (**177**) reduziert werden. Die Ausbeute über beide Stufen lag bei moderaten 39%, allerdings wurde dabei nur das gewünschte Diastereomer **177** erhalten.



**Schema 103** – Entschützung des Diketons **189** und finale Reduktion zu Nivetetracyclat A (**177**).

Die NMR-Daten des synthetisierten Nivetetracyclats stimmten mit denen der Isolierer überein (Tabelle 15).<sup>[106]</sup>

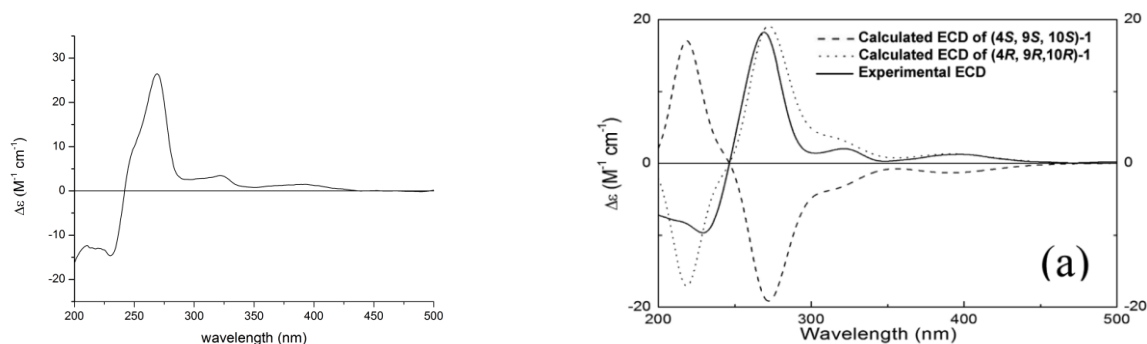
**Tabelle 15** – Vergleich der NMR-Daten des synthetisierten Produkts mit dem isolierten Produkt.



Nr	Isoliertes Produkt <sup>[108]</sup> DMSO-d <sub>6</sub> (500 MHz) $\delta$ H (J in Hz)	Synthetisiertes Produkt DMSO-d <sub>6</sub> (500 MHz) $\delta$ H (J in Hz)	Isoliertes Produkt <sup>[108]</sup> DMSO-d <sub>6</sub> (126 MHz) $\delta$ C	Synthetisiertes Produkt DMSO-d <sub>6</sub> (126 MHz) $\delta$ C
1			205.1	205.1
2	2.85, dt (17.5, 5.0)	2.85, ddd (18.0, 6.7, 5.0)	34.8	34.8
	2.76, m	2.75, m		
3	2.22, m	2.20, m	30.7 <sup>a</sup>	31.3
	2.05, m	2.02, m		
4	4.84, br dd (7.5, 3.0)	4.83, m	66.6	66.5
4a			139.4	139.5
5	7.74, s	7.74, s	109.7	109.7
5a			127.0	127.0
6			149.7	149.7
6a			124.5	124.5
7	2.96, dd (18.0, 6.5)	2.95, dd (18.0, 6.5)	20.6	20.6
	2.79, m	2.78, m		
8	2.12, dd (13.5, 6.4)	2.10, m	27.8	27.8
	1.82, dd (13.5, 6.5)	1.82, dd(13.5, 6.8)		
9			69.7	69.7
10	3.92, s	3.91, s	55.4	55.3
10a			133.0	133.0
11	7.55, s	7.53, s	114.9	114.8
11a			122.2	122.2
12			161.3	161.2
12a			109.2	109.2
13			172.7	172.7
14	3.59, s	3.59, s	51.9	51.9
15	1.58, dq (14.0, 7.0)	1.57, dq (14.0, 7.4)	32.5	32.4
	1.43, dq (14.0, 7.0)	1.42, dq (14.0, 7.4)		
16	0.98, t (7.0)	0.98, t (7.4)	6.9	7.0
4-OH	5.59, brs	5.59, d (5.5)		
6-OH	9.21, s	9.21, s		
9-OH	4.53, s	4.53, s		
12-OH	14.19, s	14.19, s		

<sup>a</sup> Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum wurde das C3-Signal bei 31.3 gepickt, allerdings wurde es bei 30.7 gelistet.<sup>[108]</sup>

Des Weiteren konnte anhand von CD-Spektren und dem spezifischen Drehwert gezeigt werden, dass es sich bei der synthetisierten Verbindung und dem isolierten Naturstoff um das gleiche Enantiomer handelt (Abbildung 13).



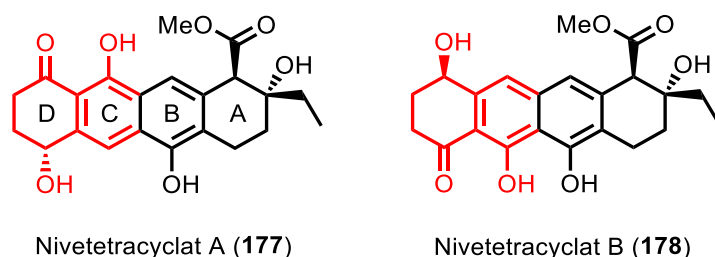
**Abbildung 13** – CD-Spektrum des synthetisierten Nivetetracyclats A (**177**, links) und des isolierten (rechts).<sup>[108]</sup>

Dabei wurde für den spezifischen Drehwert eine höhere Konzentration gewählt, da die Konzentration der Isolierer von  $c=0.002$  g/100 mL für einen aussagekräftigen Drehwert zu niedrig ist. Durch die Veränderung der Konzentration ist der Unterschied der Drehwerte (synthetisierter Naturstoff  $[\alpha]$ : +44 ( $c$  0.1, MeOH), isolierter Naturstoff  $[\alpha]$ : +174 ( $c$  0.002, MeOH)<sup>[108]</sup> zu erklären.

## C.5 Nivetetracyclat B

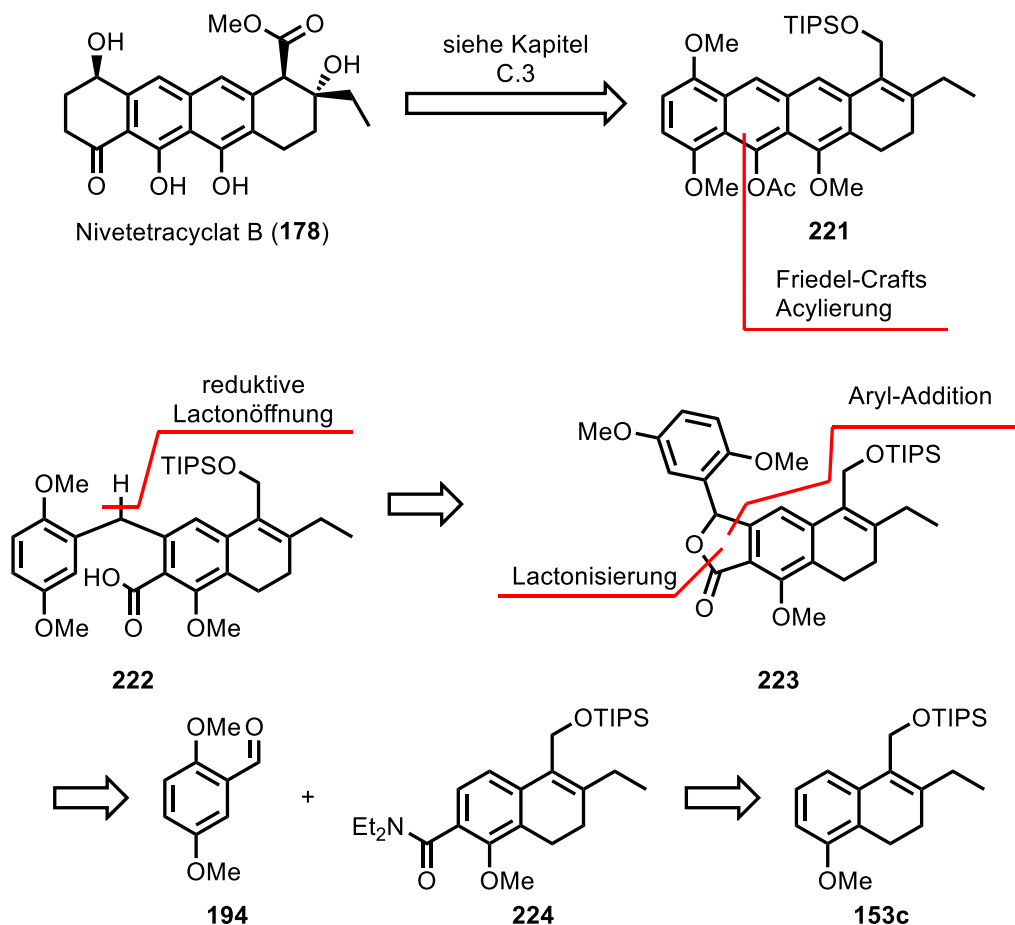
### C.5.1 Aufbau des Grundgerüsts

Nivetetracyclat B (**178**) unterscheidet sich strukturell im Vergleich mit Nivetetracyclat A (**177**) lediglich durch einen horizontalen Flip der DC-Ringe (Abbildung 14).



**Abbildung 14** – Strukturen von Nivetetracyclat A und B.

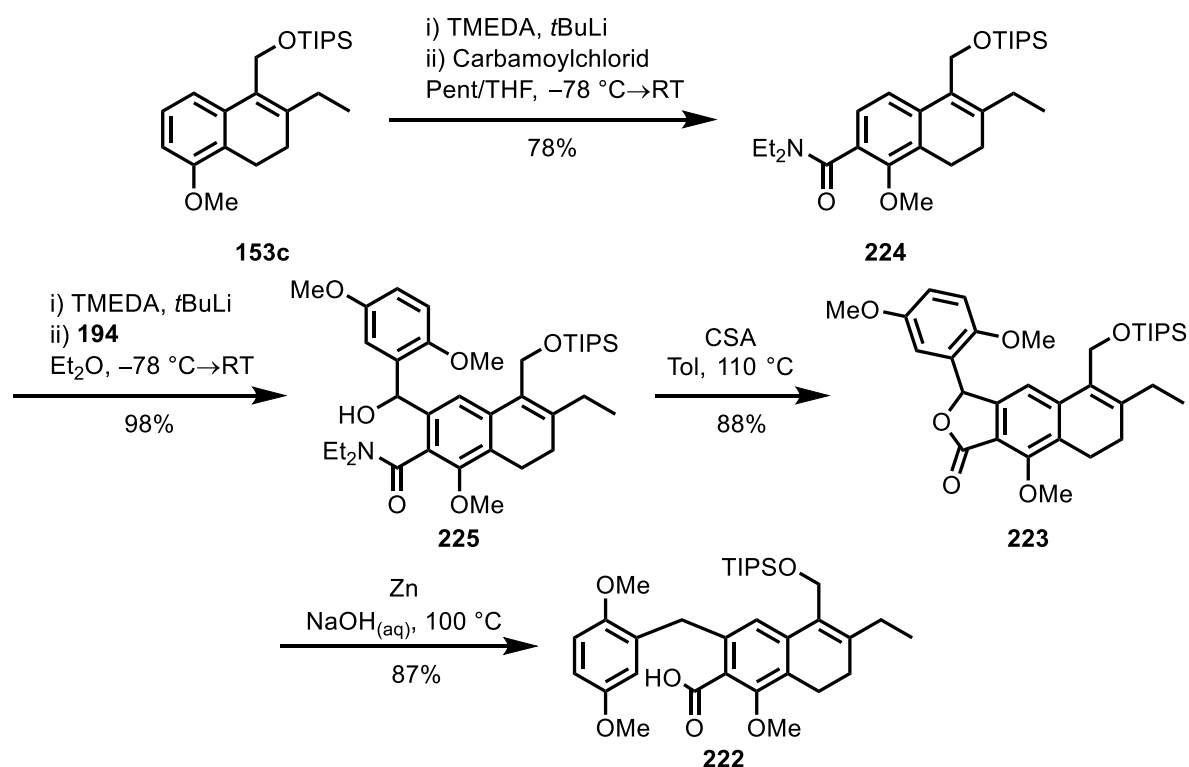
Aus diesem Grund kann die in C.3 vorgestellte Retrosynthese auf Nivetetracyclat B (**178**) übertragen werden, dabei muss lediglich der Aufbau des Grundgerüst **221** neu angepasst werden. Dafür konnte auf eine Arbeit von SNECKUS *et al.* zurückgegriffen werden, durch die sich folgende Retrosynthese ergab (Schema 104).<sup>[136]</sup>



**Schema 104** – Retrosynthetische Analyse von Nivetetracyclat B (**178**).

Das tetracyclische Grundgerüst **221** kann auf das Benzoessäurederivat **222** zurückgeführt werden, welches durch eine reduktive Öffnung des Lactons **223** zugänglich sein sollte. Das Lacton wiederum kann durch eine gelenkte Lithierung, bei der das Anion mit dem Benzaldehyd **194** abgefangen wird, gefolgt von einer Lactonisierung synthetisiert werden. Durch *ortho*-Lithierung des Bausteins **153c**, der bereits in der Synthese von Nivetetracyclat A (**177**) genutzt wurde, kann das Amid **224** dargestellt werden.

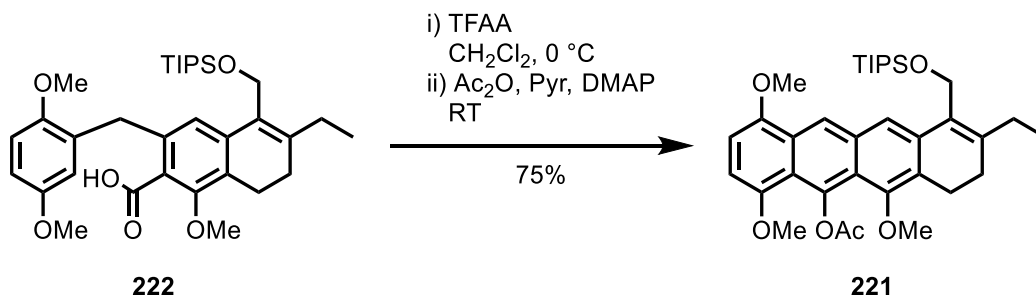
Bereits in der Synthese von Nivetetracyclat A konnte gezeigt werden, dass Baustein **153c** in *ortho*-Position mit *t*BuLi deprotoniert werden kann, dies wurde auch im Aufbau des Grundgerüsts von Nivetetracyclat genutzt. Dabei wurde dieses Mal nicht auf Kupfer transmetalliert, sondern die lithierte Spezies direkt mit dem Carbamoylchlorid abgefangen. Auf diese Weise konnte das Amid **224** in guten Ausbeuten dargestellt werden. Das Amid **224** ist zum einen der Vorläufer der Carbonsäure **222** die für die FRIEDEL CRAFST-Acylierung benötigt wird. Zum anderen ist sie auch eine dirigierende Gruppe, die es ermöglicht, selektiv zu deprotonieren. Das dabei entstehende Anion konnte direkt mit dem Benzaldehyd **194**, welcher auch als Ausgangsstoff bei der Nivetetracyclat A (**177**)-Synthese eingesetzt wurde, zu dem Alkohol **225** umgesetzt werden. Der Alkohol **225** wiederum cyclisierte unter Säure-Katalyse zu dem Lacton **223**, welches anschließend mit aktiviertem Zink in kochender Natronlauge zur Carbonsäure **222** reduktiv geöffnet wurde (Schema 105). Die Carbonsäure **222** konnte dabei nicht sauber isoliert werden und wurde aus diesem Grund direkt in der Cyclisierung eingesetzt.



**Schema 105** – Synthese der Benzoessäure **222**.



Die Cyclisierungsbedingungen, die bei der Synthese von Nivetetracyclat A (**177**) entwickelt wurden, konnten auf diese Synthese übertragen werden, allerdings war es wichtig, dass nach der Reaktion mit TFAA die Reste an TFA vollständig entfernt wurden, da es sonst zur Bildung eines nicht charakterisierbaren Nebenproduktes kam. Mit der modifizierten Aufarbeitung konnte das Cyclisierungsprodukt **221** in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 106).

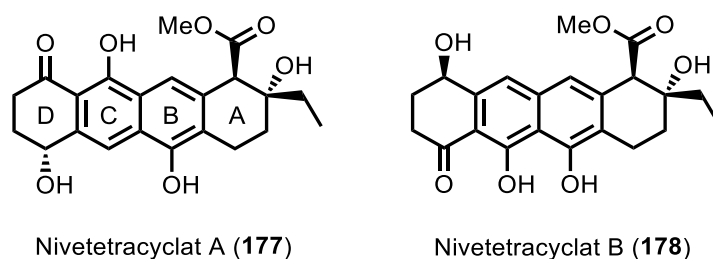


**Schema 106** – Cyclisierung der Carbonsäure **222** zu dem tetracyclischen Grundgerüst **221**.

Auf Grund der zeitlichen Limitierung konnte in dieser Arbeit die Synthese von Nivetetracyclat B (**178**) nicht fertig gestellt werden, allerdings sollten die bei Nivetetracyclat A (**177**) entwickelten Methoden zum stereoselektiven Aufbau der Struktur motive auf Nivetetracyclat B (**178**) übertragbar sein.

## C.6 Zusammenfassung– Nivetetracyclat

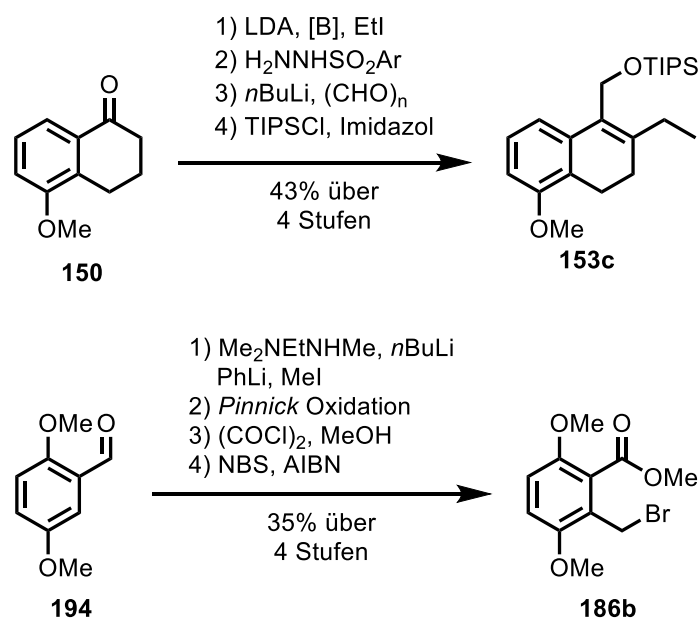
Die erste enantioselektive Totalsynthese von Nivetetracyclat A (**177**) wurde in dieser Arbeit erfolgreich entwickelt und durchgeführt. Die längste lineare Sequenz betrug 17 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.9%.



**Abbildung 15** – Chemische Strukturen von Nivetetracyclat A (**177**) und B (**178**).

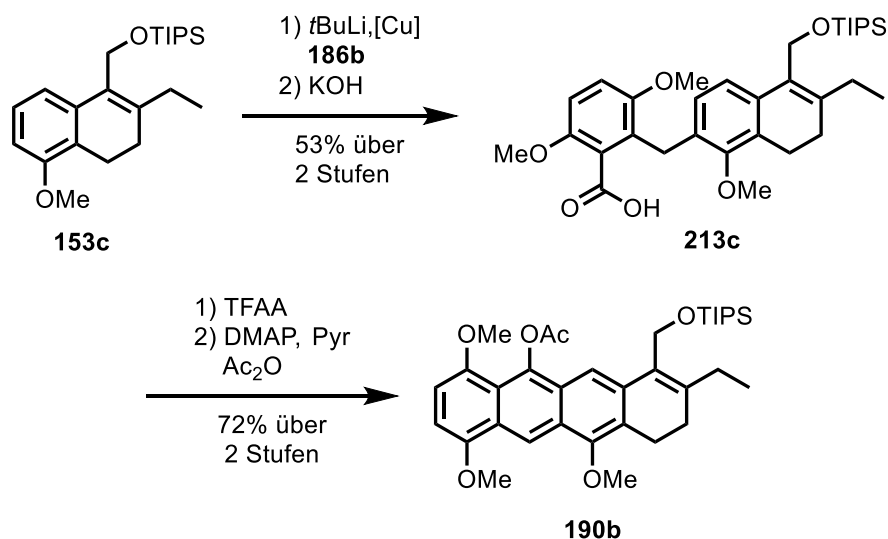
Die Synthese kann in drei Teile gegliedert werden: (1) Aufbau des tetracyclischen Grundgerüsts, (2) die enantiomerenreine Darstellung des Strukturmotives am A-Ring und (3) am D-Ring.

(1) Für den Aufbau des tetracyclischen Grundgerüsts wurde ein konvergenter Ansatz verfolgt, der auf die Bausteine **153c** und **186b** zurückgeführt werden kann. Beide Bausteine sind teilweise literaturbekannt und die Synthesen konnten im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden (Schema 107).<sup>[102,113]</sup>



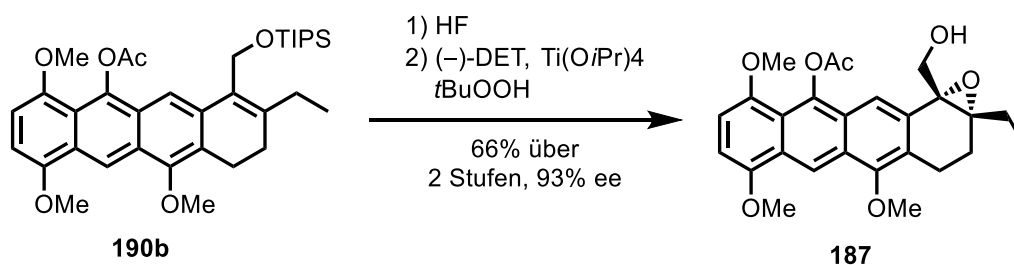
**Schema 107** – Synthese der Bausteine **153c** und **186b**.

Die Kupplung der beiden Bausteine gelang durch eine *ortho*-Lithierung des Bausteins **153c** gefolgt von einer Transmetallierung auf Kupfer und abschließender Alkylierung mit Benzylbromid **186b**. Bei der anschließenden Verseifung und der FRIEDEL-CRAFTS-Cyclisierung war die Schutzgruppe des Allylalkohols **153c** und der Ester **186b** von entscheidender Bedeutung. So konnte letztlich nur mit dem Methylester und der TIPS-Schutzgruppe die Synthesesequenz zum tetracyclischen **190b** in guten Ausbeuten durchgeführt werden (Schema 108).



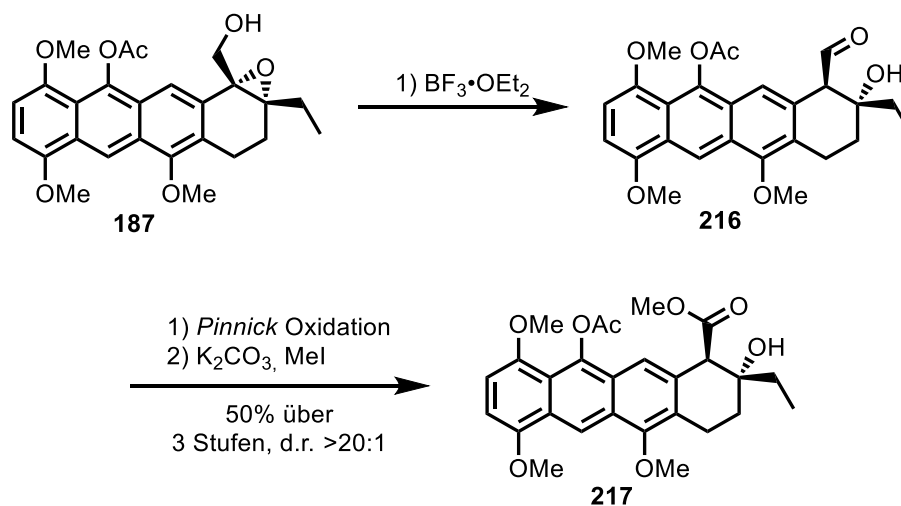
**Schema 108** – Kupplung der Bausteine **153c** und **186b** mit anschließende Verseifung und Cyclisierung zum tetracyclischen Grundgerüst **190b**.

(2) Um das Strukturmotiv des A-Rings enantioselektiv aufzubauen, wurde im ersten Schritt die TIPS-Schutzgruppe abgespalten. Anschließend wurde der Allylalkohol in einer asymmetrischen SHARPLESS Epoxidierung mit einem sehr guten Enantiomerenüberschuss in das Epoxid **187** überführt (Schema 109).



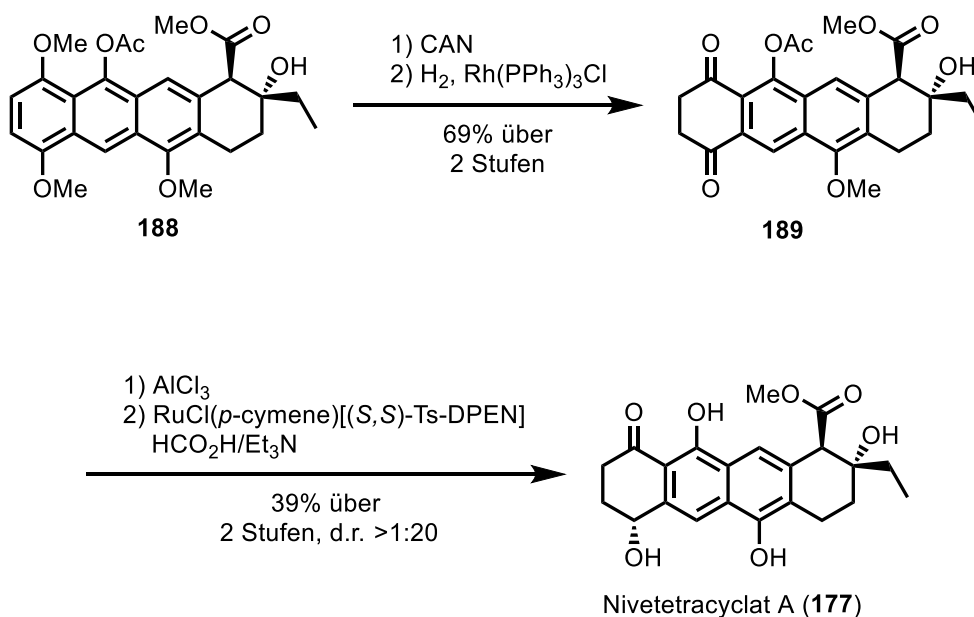
**Schema 109** – Entschützung und SHARPLESS Epoxidierung der Verbindung **190b**.

Der Epoxyalkohol **187** lagerte unter Lewis-sauren Bedingungen hoch diastereoselektiv zum Aldehyd **216** um. Durch eine darauffolgende PINNICK Oxidation und Veresterung konnte somit der Ester **217** über drei Stufen dargestellt werden (Schema 110).



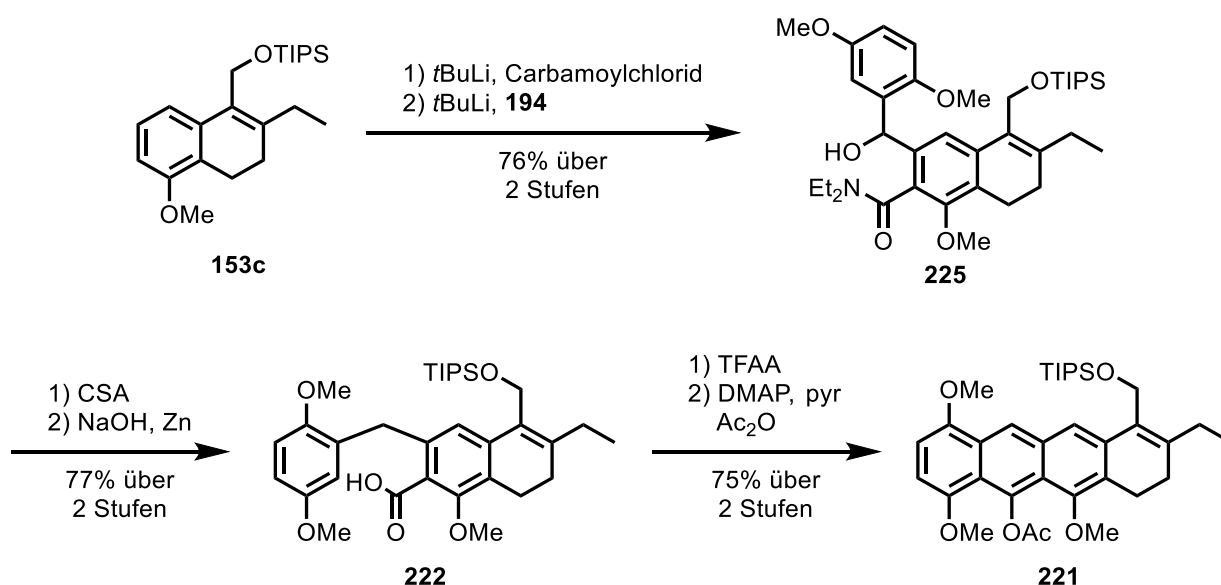
**Schema 110** – Diastereoselektive Öffnung des Epoxyalkohols **187** mit anschließender Oxidation und Veresterung zum Ester **217**.

(3) Die oxidative Spaltung der beiden Methylether des D-Rings und darauffolgende Hydrierung ergab das Diketon **189**. Es war nur auf der Stufe des 1,4-Diketons **189** möglich die Acetyl- und die Methoxy-Gruppe mittels  $\text{AlCl}_3$  abzuspalten. Die finale NOYORI Transferhydrierung des entschützten Diketons ergab diastereoselektiv Nivetetracyclat A (**177**, Schema 111)



**Schema 111** – Finale Entschützung und Reduktion zu Nivetetracyclat A (**177**).

Des Weiteren gelang es in dieser Arbeit das tetracyclische Grungerüst **221** von Nivetetracyclat B (**178**) aufzubauen. Dafür musste die Synthesestrategie geändert werden. Der Ausgangspunkt der Synthese war wieder der Baustein **153c** welcher nach der *ortho*-Metallierung direkt mit Carbamoylchlorid abgefangen wurde. Die so eingeführte Amid-Funktionalität ermöglichte eine weitere Metallierung des Aromaten, welche mit dem Benzaldehyd **194** zum Alkohol **225** reagierte. Die darauffolgende intramolekulare Lactonisierung und die reduktive Öffnung des Lactons ergab die Carbonsäure **222**. Für die finale Cyclisierung mussten die bei Nivetetracyclat A (**177**) gefundenen Bedingungen leicht abgewandelt werden, um das tetracyclische Grundgerüst **221** zu erhalten (Schema 112).

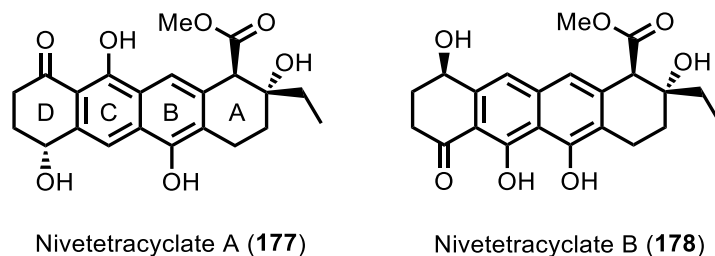


**Schema 112** – Aufbau des tetracyclischen Grundgerüsts von Nivetetracyclat B (**178**).

Aufbauend auf dem Grundgerüst sollte Nivetetracyclat B (**178**) mit den bei der Synthese von Nivetetracyclat A (**177**) angewendeten Methoden relativ schnell und einfach zugänglich sein.

## C.7 Summary – Nivetetracyclat

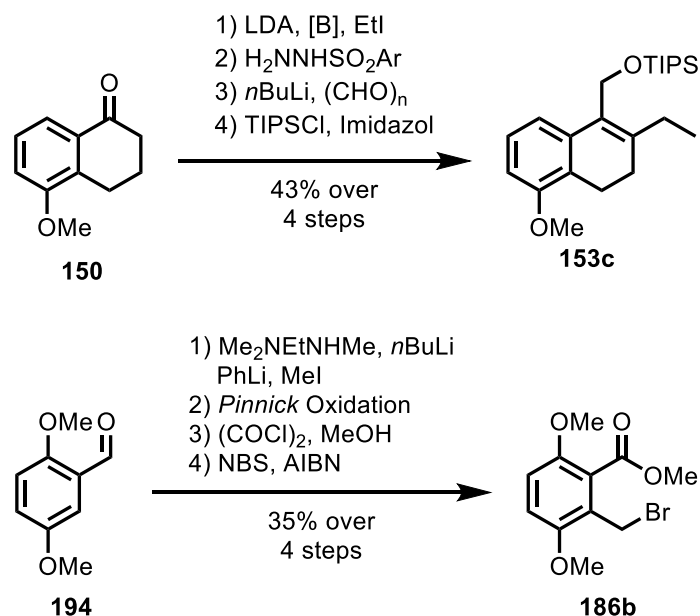
The first successful enantioselective total synthesis of Nivetetracyclate A (**177**) is described in this work. Nivetetracyclate A (**177**) was synthesized in 17 linear steps with an overall yield of 0.9%.



**Figure 2** – Chemical structures of Nivetetracyclate A (**177**) und B (**178**).

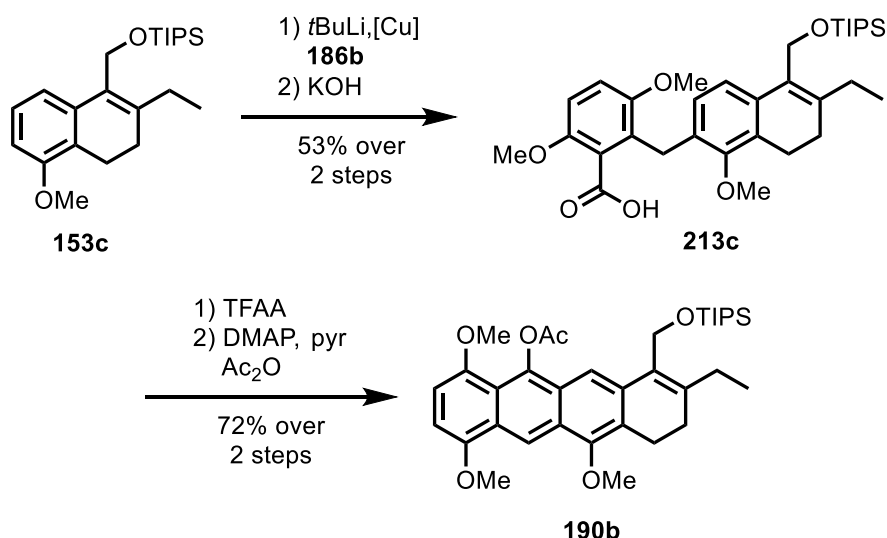
The synthesis can be divided in three parts: (1) the construction of the tetracyclic skeleton, (2) the stereoselective synthesis of the structural motif at the A-ring and (3) at the D-ring.

(1) For the construction of the tetracyclic skeleton a convergent approach was developed, based on the building blocks **153c** and **186b**. Both building blocks are partially literature known and could be prepared in a multigram scale (Scheme 6).<sup>[102,113]</sup>



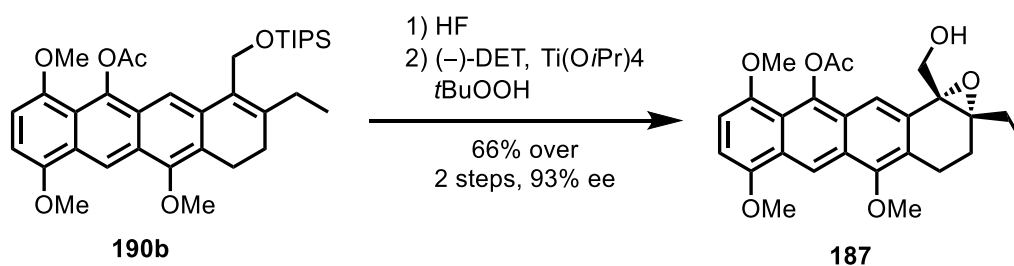
**Scheme 6** – Synthesis of building blocks **153c** and **186b**.

The coupling of the building blocks was achieved by an *ortho*-metalation of **153c** followed by a transmetalation to copper and final alkylation with benzylbromid **186b**. The choice of the protecting group at the allylic alcohol **153c** as well as the ester **186b** were crucial for the following saponification and FRIEDEL-CRAFTS-acylation. Only with the combination of the TIPS-protecting group and the methyl ester the reaction sequence led to the tetracyclic skeleton **190b** in good yield (Scheme 7).



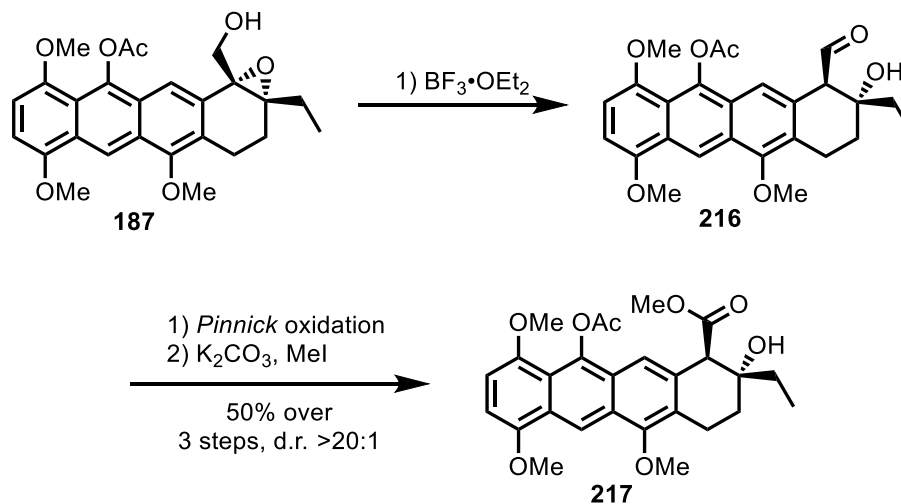
**Scheme 7** – Coupling of **153c** und **186b** and following saponification and FRIEDEL-CRAFTS-acylation to **190b**.

(2) The first step in the construction of the structural motif at the A-ring was the cleavage of the TIPS-group. The unprotected allylic alcohol reacted highly enantioselective in an asymmetric SHARPLESS epoxidation to compound **187** (Scheme 8).



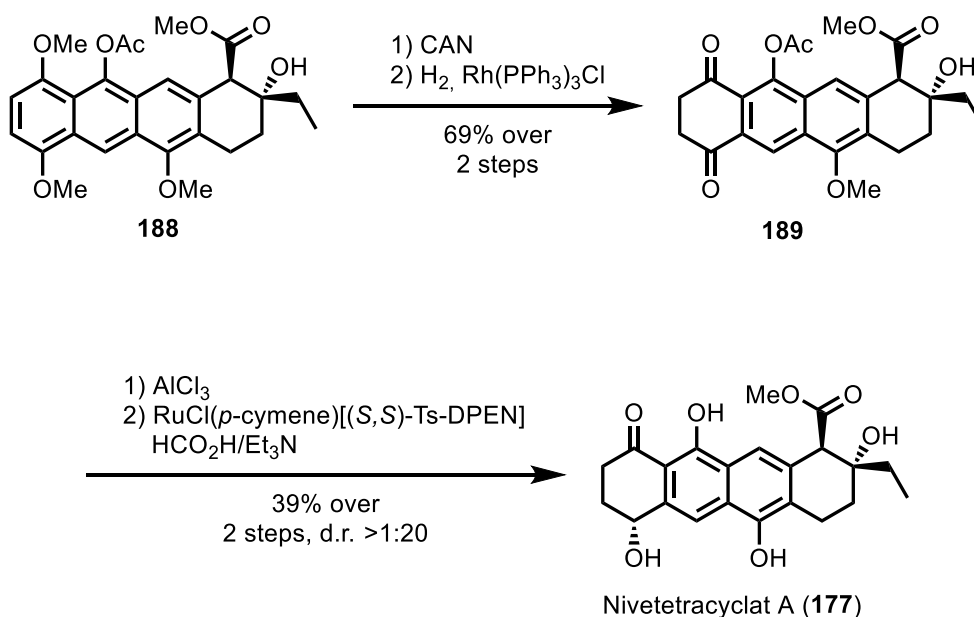
**Scheme 8**– Deprotection and SHARPLESS epoxidation of compound **190b**.

Epoxide **187** was rearranged under Lewis acidic conditions to aldehyde **216** in a highly diastereoselective manner.<sup>[117]</sup> PINNICK oxidation followed by esterification led to ester **217** in three steps (Scheme 9).



**Scheme 9** – Diastereoselective epoxide opening followed by oxidation and esterification to **217**.

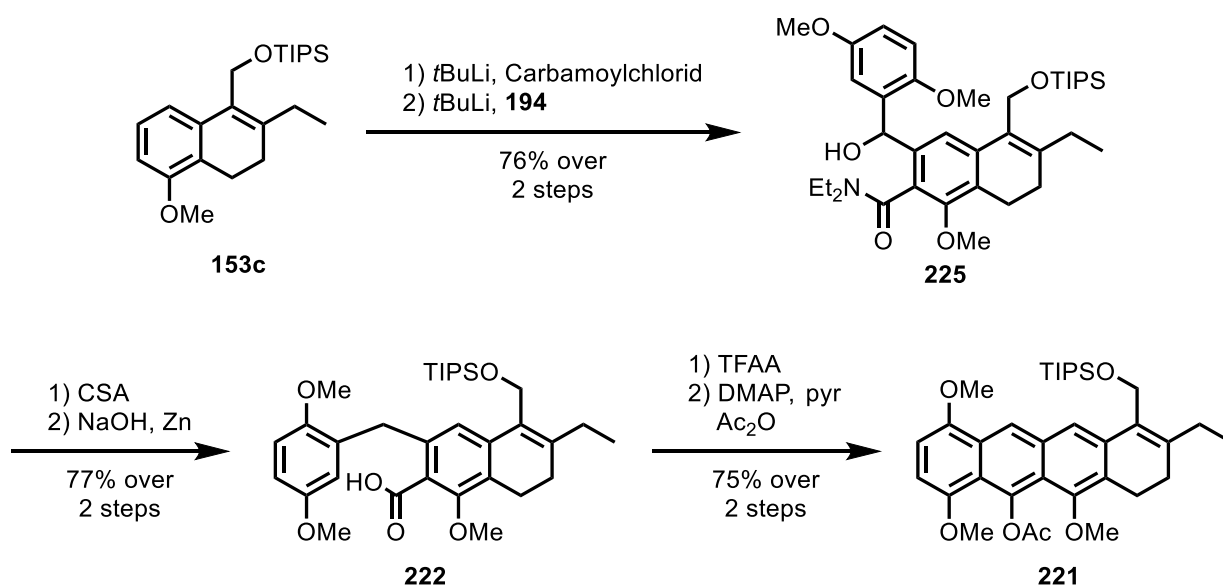
(3) Oxidative cleavage of both methoxy-groups at the D-ring and hydrogenation of the resulting double bond delivered diketone **189**. The remaining methoxy and acetyl group could be cleaved only at the stage of the diketone **189** with  $\text{AlCl}_3$ . Finally a NOYORI transferhydrogenation of the unprotected diketone delivered Nivetetracyclate A (**177**) high regio- and diastereoselectivity (Scheme 10).



**Scheme 10** – Final deprotection and reduction to Nivetetracyclat A (**177**).



Furthermore the synthesis of the tetracyclic skeleton **221** of Nivetetracyclate B (**178**) was developed in this work. Therefore the retrosynthesis had to be changed. Starting point was the building block **153c**, which was lithiated in *ortho*-position and then reacted with carbamoyl chloride. Due to the introduction of the amid functionality another lithiation of the aromatic ring was possible, which reacted with benzaldehyde **194** to alcohol **225**. The following intramolecular lactonization and reductive opening of the lactone led to carbonic acid **222**. For the final cyclization the conditions which were developed in the synthesis of Nivetetracyclate A (**178**) had to be slightly changed to construct the tetracyclic skeleton **221** (Scheme 11).



**Scheme 11** – Construction of the tetracyclic skeleton of Nivetetracyclate B (**178**).

Based on the tetracyclic skeleton **221** and the methods which were developed the completion of the synthesis of Nivetetracyclate B (**178**) should be accomplished quite fast.

## D. Experimenteller Teil

### D.1 Experimenteller Teil - Allgemeine Informationen

#### D.1.1.1 Materialien und Methoden

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer von höher siedenden Verunreinigungen ab destilliert. Alle Reaktionen mit sauerstoff- oder hydrolyseempfindlichen Substanzen oder die bei tiefen Temperaturen durchgeführt wurden, wurden in aufgeheizten Apparaturen und unter Argon durchgeführt. Es wurde ein Vakuumrechen mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*vacuumbrand* RZ6, Enddruck  $2 \cdot 10^{-2}$  mbar) verwendet. Die Spritzen und Kanülen wurden vor dem Gebrauch mit Argon geflutet.

Lösungsmittel für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unmittelbar vor dem Gebrauch folgendermaßen destilliert:

**Dichlormethan** *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde unter Rückfluss mit Calciumhydrid erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

**Diethylether** *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde unter Rückfluss mit Solvona<sup>®</sup> erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

**Methanol** *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde mit Magnesiumspänen versetzt, unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

**Tetrahydrofuran** *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde mit Solvona<sup>®</sup> und Benzophenon als Feuchtigkeits- und Sauerstoffindikator unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

**Toluol:** *HPLC grade* Qualität der Firma VWR wurde mit Solvona<sup>®</sup> unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

**Acetonitril** *HPLC grade* Qualität der Firma VWR gekauft und über 3Å Molsieb gelagert.

**Wasser** wurde durch einen Ionentauscher aufgereinigt.

**NNN'-Trimethylethylendiamin** wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

**Triethylamin** wurde über Calciumhydrid unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Argon destilliert.

**Dimethylsulfoxid** extra dry Qualität der Firma *ACROS Organics* gekauft und über 3Å Molsieb gelagert.

**Pyridin** extra dry Qualität der Firma *ACROS Organics* gekauft und über 3Å Molsieb gelagert.

Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung verwendet.

#### **D.1.1.2 Chromatographie**

##### **Dünnschichtchromatographie:**

Es wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 auf Glas mit Fluoreszenzindikator F<sub>254</sub> der Firma *Merck* verwendet. Neben der Detektion der Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ( $\lambda=254$  nm) wurden die Chromatogramme durch Eintauchen in eine der folgenden Lösungen und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftfön angefärbt.

**Cer(IV)-sulfat/Molybdatophosphorsäure-Tauchlösung:** 10.0 g Ammoniummolybdat-Hexahydrat, 0.40 g Cer(IV)sulfat, 10 mL konz. Schwefelsäure und 90 mL Wasser.

**Kaliumpermanganat-Tauchlösung:** 3.00 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Natriumcarbonat, 240 mL Wasser und 1 Plättchen Natriumhydroxid.

##### **Flashchromatographie:**

Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ ) der Firma *Merck* verwendet. Das Kieselgel wurde im jeweiligen Laufmittel aufgeschlämmt und als Suspension in die Säule gefüllt. Das Lösungsmittel wurde unter Druck bis zur Grenze des Kieselgels ablaufen lassen. Das Rohprodukt wurde in wenig Laufmittel gelöst und auf die Säule aufgetragen. Wenn sich das Rohprodukt nicht vollständig im Laufmittel löste, wurde es in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und anschließend mit Kieselgel versetzt. Nach entfernen des Lösungsmittels wurde das an das Kieselgel gebundene Produkt aufgetragen. Druck wurde mit Hilfe eines Stickstoffanschlusses mit Druckregler aufgebaut. Die Säulengröße, Kieselgelmenge und die Fraktionsgröße wurde in Anlehnung an die Empfehlungen von W. C. SILL *et al.* gewählt.<sup>[137]</sup> Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor dem Gebrauch am Rotationsverdampfer destilliert.

### D.1.1.3 Physikalische Daten

#### Molekulare Massen, Dichten:

Alle molekularen Massen  $M$  sind in g/mol in eckigen Klammern angegeben, für Flüssigkeiten und Lösungen ist ggf. zusätzlich die Dichte  $\rho$  in g/cm<sup>3</sup>, abgetrennt durch ein Semikolon, angegeben.

#### Kernresonanzspektroskopie:

Die NMR-Spektren wurden an *AV-300*, *DRX-400*, *AV-500*, *DRX-500* und *DRX-600* Spektrometern der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur gemessen. Messungen am *DRX-400*, *AV-500*, *DRX-500* und *DRX-600* Spektrometern wurden in der NMR-Abteilung des Fachbereiches Chemie der Philipps-Universität von G. Häde, K. Prützer, Dr. R. Wagner und Dr. X. Xie durchgeführt. Als interner Standard für die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren dienten die Restprotonen des Lösungsmittels (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  = 7.26 ppm). Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden breitbandenkoppelt aufgenommen und auf das deuteriumgekoppelte Lösungsmittelsignal (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta$  = 77.16 ppm) kalibriert. Die chemische Verschiebung ( $\delta$ ) wird relativ zu TMS in ppm angegeben.

Die Zuordnung der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Signale erfolgte mittels 2D-Experimenten (COSY, HSQC, HMBC), wobei die Standardpulssequenzen zum Einsatz kamen. Aufgelöste Multipletts wurden analysiert, wobei die Kopplungskonstanten den <sup>1</sup>H-Spektren entnommen wurden.

#### Infrarotspektroskopie:

Die IR-Spektren wurden mit einem *ALPHA FT-IR* Interferometer der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm<sup>-1</sup>) angegeben, die Intensität mit br (breit), s (stark), m (mittel) und w (schwach).

#### Massenspektrometrie:

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem *Finnigan LTQ-FT* der Firma *Thermo Fischer Scientific* (HR-ESI) durch Mitarbeiter der analytischen Abteilung des Fachbereiches Chemie der Philipps-Universität Marburg. Die Ionenmassen  $m/z$  sind in u angegeben. Für die Aufnahme aller EI-Spektren betrug die Ionisierungsenergie 70 eV.

#### Schmelzpunkte:

Alle Schmelzpunkte wurden mit einem *MP70* der Firma *Mettler Toledo* in einer einseitig offenen Kapillare bestimmt und wurden nicht korrigiert.

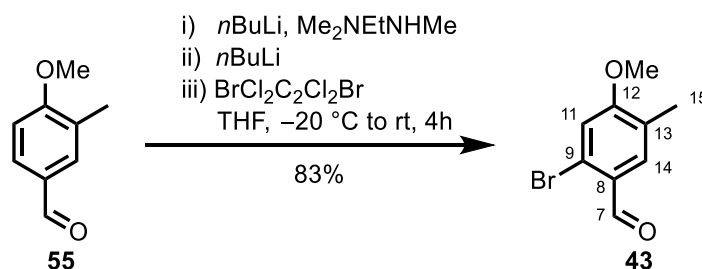
### **Einkristall-Röntgenstrukturanalysen:**

Einkristall-Röntgendiffraktogramme wurden in der Abteilung für Kristallstrukturanalyse des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg von R. Riedel, M. Marsch und Dr. K. Harms an einem *D8 Quest*-Diffraktometer der Firma *Bruker* gemessen. Die Analyse der Reflexdaten wurde von Herrn Dr. K. Harms mit dem Programmpaket *SHELXL*, *SHELXT* und *Diamond* durchgeführt.

#### **D.1.1.4 Sprache**

Um eine spätere Publikation bislang unveröffentlichter Ergebnisse in den gängigen englischsprachigen Fachzeitschriften zu erleichtern, wurden Versuchsbeschreibungen in englischer Sprache verfasst.

## D.2 Experimenteller Teil - Elevenol

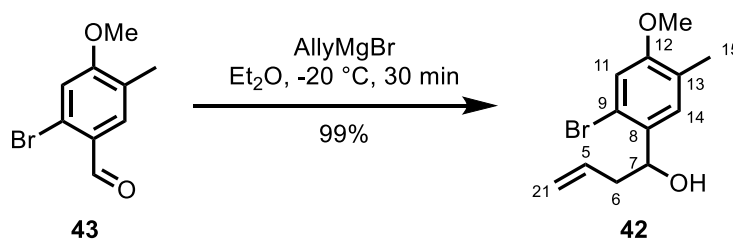
D.2.1.1 2-bromo-4-methoxy-5-methylbenzaldehyde (**43**)

benzaldehyde <b>55</b> [150.17, ρ 1.03]	2.00 mmol	1.00 eq	0.30 mL
diamine [102.18, ρ 0.79]	2.20 mmol	1.10 eq	0.24 mL
<i>n</i> BuLi [2.5 M in <i>n</i> -pentane]	8.10 mmol	4.05 eq	3.24 mL
dibromotetrachlorethane [325.64]	7.00 mmol	3.50 eq	2.28 g

To a solution of diamine (0.24 mL, 2.20 mmol, 1.10 eq) in THF (5 mL) at -20 °C *n*BuLi (0.84 mL, 2.10 mmol, 1.05 eq) was added dropwise. After stirring for 20 min at -20 °C 3-methyl-4-methoxybenzaldehyde (**55**) (0.30 mL, 2.00 mmol, 1.00 eq) was added and the mixture was stirred for 30 min at -20 °C. To the resulting solution *n*BuLi (2.40 mL, 6.00 mmol, 3.00 eq) was added carefully at -20 °C and the mixture was further stirred at 0 °C for 3 h. The solution was cooled to -78 °C and dibromtetrachlorethane (2.28 g, 7.00 mmol, 3.50 eq) was added dropwise. The resulting solution was stirred for 1 h at -78 °C and then quenched by adding HCl (aq) (2 M, 5 mL) and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 40:1) and the product **43** (0.38 g, 1.65 mmol, 83%) was obtained as a crystalline colorless solid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ= 10.19 (s, 1H, 7-H), 7.72 (s, 1H, 14-H), 7.01 (s, 1H, 11-H), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 3H, 15-H) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[47]</sup>

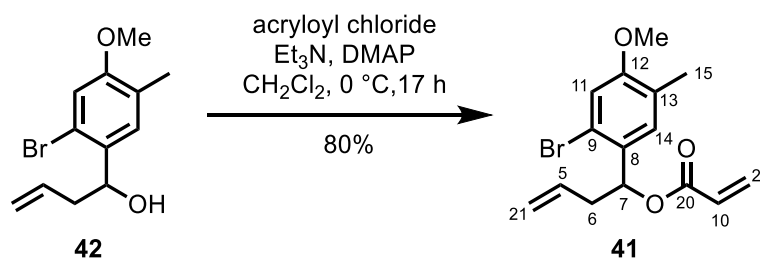
**D.2.1.2 1-(2-bromo-4-methoxy-5-methylphenyl)but-3-en-1-ol (42)**

benzaldehyde <b>43</b> [229.07]	1.00 eq	0.54 mmol	0.14 g
Grignard [1.0 M in <i>n</i> -pentane]	1.50 eq	0.81 mmol	0.81 mL

According to literature <sup>[47]</sup> a solution benzaldehyde **43** (0.14 g, 0.54 mmol, 1.00 eq) in Et<sub>2</sub>O (8 mL) was cooled to −20 °C and allylmagnesium bromide (0.81 mL, 1.08 mmol, 1.50 eq) was added dropwise. After stirring for 30 min the reaction was quenched by adding sat. NH<sub>4</sub>Cl solution (5 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 5 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The product **42** (0.14 g, 0.54 mmol, 99%) was obtained as a white solid and it was used in the next step without further purification.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ= 7.29 (s, 1H, 14-H), 6.94 (s, 1H, 11-H), 5.91-5.83 (m, 1H, 5-H), 5.22-5.15 (m, 2H, 21-H), 5.04 (dt, 1H, *J*=8.4 Hz, *J*=3.5 Hz, 7-H), 3.81 (s, 1H, O-CH<sub>3</sub>), 2.61-2.55 (m, 1H, 6-H), 2.40-2.33 (m, 1H, 6-H), 2.18 (s, 3H, 15-H), 2.05 (d, 1H, *J*=3.5 Hz, OH) ppm.

The analytical data matches the literature known values. <sup>[47]</sup>

**D.2.1.3 1-(2-bromo-4-methoxy-5-methylphenyl)but-3-en-1-yl acrylate (41)**

alcohol <b>42</b> [271.15]	9.90 mmol	1.00 eq	2.71 g
Et <sub>3</sub> N [101.19, ρ 0.73]	36.0 mmol	3.63 eq	5.00 mL
DMAP [122.17]	0.99 mmol	0.10 eq	0.12 g
acryloyl chloride [90.51, ρ 1.12]	18.0 mmol	1.82 eq	1.50 mL

Alcohol **42** (2.71 g, 9.90 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) and DMAP (0.12 g, 0.99 mmol, 0.10 eq), Et<sub>3</sub>N (5.00 mL, 36.0 mmol, 3.63 eq) and acryloyl chloride (1.50 mL, 18.0 mmol, 1.82 eq) were added at 0 °C. The reaction was allowed to warm to rt, stirred for 17 h and then quenched by adding sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (50 mL). The organic layer was washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 20:1) and acrylate **41** (2.56 g, 7.90 mmol, 80%) was obtained as clear oil.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.51 (*n*-pentane/MTBE 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 7.12 (s, 1H, 14-H), 6.95 (s, 1H, 11-H), 6.44 (dd, 1H, *J*=17.2 Hz, *J*=1.4 Hz, 22-H), 6.21-6.13 (m, 2H, 10-H, 7-H), 5.85 (dd, 1H, *J*=10.5 Hz, *J*=1.4 Hz, 22H), 5.81-5.71 (m, 1H, 5-H), 5.12-5.04 (m, 2H, 21-H), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.60 (tt, 2H, *J*=6.8 Hz, *J*=1.2 Hz, 6-H), 2.15 (s, 3H, 15-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 165.3 (20-C), 157.8 (12-C), 133.3 (5-C), 131.0 (22-C), 131.0 (8-C), 129.1 (14-C), 128.6 (10-C), 126.5 (13-C), 119.5 (9-C), 118.2 (21-C), 114.3 (11-C), 74.2 (7-C), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 40.0 (6-C), 16.2 (15-C) ppm.

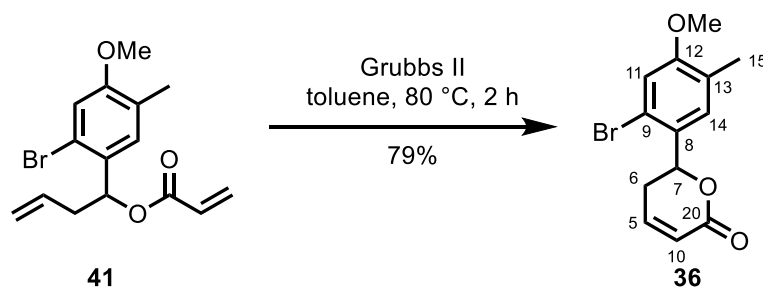
The NMR-spectrum also shows a second set of data, which belongs to a rotamer of the described molecule.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub>Na [M-Na]<sup>+</sup>: 347.0253, found 347.0254.



**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3078 (w), 2941 (w), 2839 (w), 1725 (s), 1637 (w), 1605 (m), 1573 (w), 1494 (m), 1462 (w), 1438 (w), 1404 (m), 1362 (w), 1295 (w), 1253 (m), 1182 (s), 1155 (w), 1036 (m), 983 (m), 967 (w), 916 (w), 887 (w), 838 (w), 806 (m), 756 (w), 717 (w), 624 (w), 525 (w), 451 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### D.2.1.4 6-(2-bromo-4-methoxy-5-methylphenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (36)



diene <b>41</b> [324,20]	1.00 eq	1.00 mmol	0.32 g
Grubbs II [848,97]	0.03 eq	0.03 mmol	27 mg

Diene **41** (0.32 g, 1.00 mol, 1.00 eq) and catalyst (27 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq) was heated to 80 °C in toluene (25 mL) for 2.5 h. The mixture was directly purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 5:1) and unsaturated lacton **36** (0.24 g, 0.79 mmol, 79%) was obtained as clear oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.08 (*n*-pentane/MTBE 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 7.38 (s, 1H, 14-H), 6.99-6.95 (m, 2H, 11-H, 5-H), 6.14 (dd, 1H,  $J$ =9.7 Hz,  $J$ =2.7 Hz, 10-H), 5.71 (dd, 1H,  $J$ =12.5 Hz,  $J$ =3.9 Hz, 7-H), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.74-2.66 (m, 1H, 6-H), 2.51-2.41 (m, 1H, 6-H), 2.18 (s, 3H, 15-H) ppm.

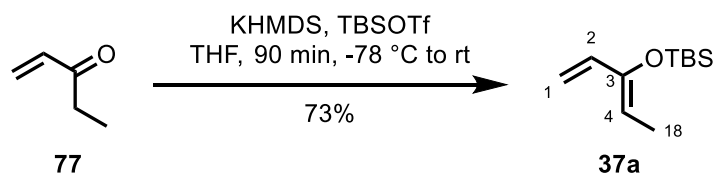
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 160.4 (20-C), 158.5 (12-C), 153.8 (5-C), 129.3 (14-C), 128.4 (8-C), 127.2 (13-C), 118.5 (9-C), 114.2 (11-C), 89.5 (10-C), 79.1 (7-C), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 34.9 (6-C), 16.1 (15-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_3\text{Na}$   $[\text{M-Na}]^+$ : 318.9940, found 318.9944.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2943 (w), 2841 (w), 1722 (s), 1605 (m), 1571 (w), 1496 (m), 1457 (w), 1439 (w), 1379 (m), 1309 (w), 1254 (w), 1243 (s), 1212 (w), 1182 (w), 1149

(m), 1058 (w), 1034 (s), 985 (w), 966 (w), 919 (w), 885 (m), 838 (m), 808 (s), 766 (w), 693 (w), 663 (w), 631 (w), 591 (w), 538 (m), 474 (m), 444 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### D.2.1.5 (Z)-tert-butyldimethyl(penta-1,3-dien-3-yloxy)silane (**37a**)

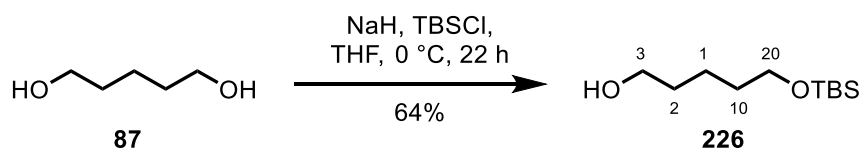


keton <b>77</b> [84.12, $\rho$ 0.85]	10.0 mmol	1.00 eq	1.00 mL
TBSOTf [264.34, $\rho$ 1.15]	12.0 mmol	1.20 eq	2.80 mL
KHMDS [0.5 M in toluene]	12.0 mmol	1.20 eq	24.0 mL

According to literature <sup>[44]</sup> ketone **77** (1.00 mL, 10.0 mmol, 1.00 eq) and TBSOTf (2.80 mL, 12.0 mmol, 1.20 eq) were dissolved in THF (80 mL) and KHMDS (24.0 mL, 12.0 mmol, 1.20 eq) was added dropwise at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After 30 min at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  the mixture was allowed to warm to rt and stirred for further 60 min. The reaction was quenched by adding sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution (100 mL) and the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane) to obtain diene **37a** (1.46 g, 7.33 mmol, 73%) as clear oil.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 6.12 (dd, 1H,  $J$ =17.2 Hz,  $J$ =10.8 Hz, 2-H), 5.27 (brd, 1H,  $J$ =17.2, 1-H), 4.94 (brd, 1H,  $J$ =10.8 Hz, 1-H), 4.87 (q, 1H,  $J$ =7.2 Hz, 4-H), 1.65 (d, 3H,  $J$ =7.2 Hz, 18-H), 1.02 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.13 (s, 6H, 2x  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

The analytical data matches the literature known values. <sup>[44]</sup>

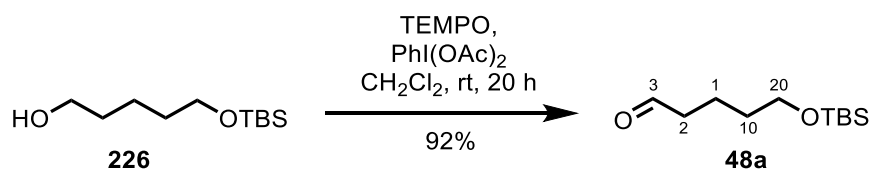
**D.2.1.6 5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pentan-1-ol (226)**

pentanediol <b>87</b> [104.15]	48.0 mmol	1.00 eq	5.00 g
TBSCl [150.70]	48.0 mmol	1.00 eq	7.26 g
NaH [23.99, 60% in mineral oil]	48.0 mmol	1.00 eq	1.92 g

According to literature<sup>[46]</sup> pentanediol **87** (5.00 g, 48.0 mmol, 1.00 eq) and TBSCl (7.23 g, 48.0 mmol, 1.00 eq) were dissolved in THF (160 mL) and sodium hydride (1.92 g, 48.0 mmol, 1.00 eq) was added. The solution was allowed to warm to rt and stirred for 22 h. The reaction was quenched by adding H<sub>2</sub>O (100 mL) and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 3:1) and alcohol **226** (6.71 g, 31.0 mmol, 64%) was obtained as clear oil.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 3.68-3.59 (m, 4H, 20-H, 3-H), 1.63-1.50 (m, 4H, 2-H, 10-H), 1.45-1.35 (m, 2H, 1-H), 1.29 (t, 1H, *J*=5.4 Hz, OH), 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 6H, 2x SiCH<sub>3</sub>) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[46]</sup>

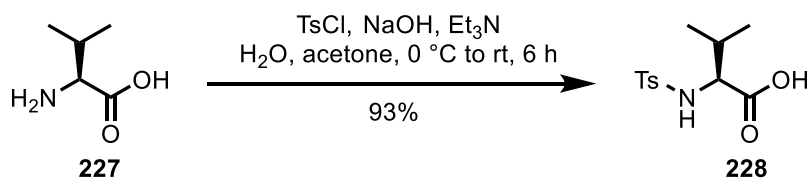
**D.2.1.7 5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pentanal (48a)**

alcohol <b>226</b> [218.40]	15.0 mmol	1.00 eq	3.24 g
TEMPO [156.25]	3.00 mmol	0.20 eq	0.47 g
PhI(OAc) <sub>2</sub> [322.10]	23.0 mmol	1.50 eq	7.25 g

According to literature<sup>[46]</sup> alcohol **226** (3.24 g, 15.0 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) and TEMPO (0.47 g, 3.00 mmol, 0.20 eq) and PhI(OAc)<sub>2</sub> (7.25 g, 23.0 mmol, 1.50 eq) were added at rt. After 20 h the reaction was quenched by adding sat. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-solution (100 mL) and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 40:1→20:1) and aldehyde **48a** (2.97 g, 14.0 mmol, 92%) was obtained as clear oil.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 9.77 (t, 1H, *J*=1.7 Hz, 3-H), 3.63 (t, 2H, *J*=6.1 Hz, 20-H), 2.45 (dt, 2H, *J*=1.7 Hz, *J*=7.1 Hz, 2-H), 1.75-1.50 (m, 4H, 1-H, 10-H), 0.89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.04 (s, 6H, 2x SiCH<sub>3</sub>) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[46]</sup>

**D.2.1.8 tosyl-L-valine (228)**

L-valin [297.15]	15.0 mmol	1.00 eq	1.78 g
TsCl [190.64]	15.5 mmol	1.03 eq	3.00 g

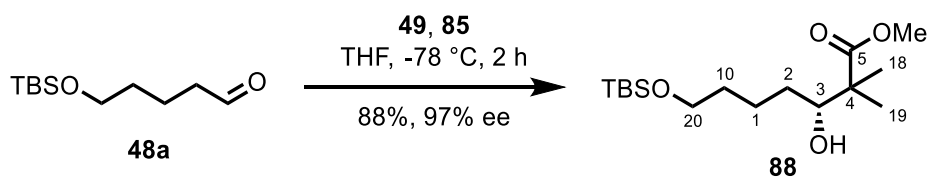
According to literature<sup>[138]</sup> L-valine (**227**) (1.78 g, 15.0 mmol, 1.00 eq) was dissolved in aqueous NaOH (aq, 2 M, 7.00 mL) and TsCl (3.00 g, 15.5 mmol, 1.00 eq), Et<sub>3</sub>N (2.30 mL) and

acetone (7.50 mL) were added at 0 °C. The reaction was allowed to warm to rt and stirred for 6 h. Afterwards the mixture was washed with MTBE (2 x 20 mL), the combined organic layers were washed with NaOH (aq, 2 M, 7 mL.). The basic aqueous layers were acidified with conc. HCl to pH~1 and then extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduce pressure to obtain tosylated valin **228** (3.80 g, 14.0 mmol, 93%) as white solid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 9.45 (brs, 1H, COOH), 7.72 (d, 2H,  $J$ =7.2 Hz, 2x CHCS), 7.28 (d, 2H,  $J$ =7.2 Hz, 2x CHCCH<sub>3</sub>), 5.15 (d, 2H,  $J$ =9.9 Hz, NH), 3.78 (dd, 1H,  $J$ =9.9Hz,  $J$ =4.6 Hz, NCHCO), 2.40 (s, 3H, CHCCH<sub>3</sub>), 2.17-2.02 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 0.95 (d, 3H,  $J$ =6.3 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 0.86 (d, 3H,  $J$ =6.8 Hz, CH<sub>3</sub>CH) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[138]</sup>

#### D.2.1.9 Methyl (R)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2,2-dimethylheptanoate (**88**)



aldehyde <b>48a</b> [216.40]	14.0 mmol	1.00 eq	3.00 g
Ts-L-Val-OH <b>228</b> [271.33]	14.0 mmol	1.00 eq	3.79 g
borane [1 M in THF]	14.0 mmol	1.00 eq	14.0 mL
ketene acetal <b>49</b> [174.32; $\rho$ 0.86]	17.0 mmol	1.20 eq	3.40 mL

Ts-L-Val-OH (**228**, 3.79 g, 14.0 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (140 mL) and borane (14.00 mL, 1 M in THF, 14.0 mmol, 1.00 eq) was added. The mixture was stirred for 45 min and then aldehyde **48a** (3.00 g, 14.0 mmol, 1.00 eq) solved in THF (20 mL) was added at –78° C. The mixture was stirred at this temperature further 15 min, after that ketene acetal **49** (3.40 mL, 17.0 mmol, 1.20 eq) was added. After 2 h at –78° C the reaction was quenched by adding phosphate puffer (150 mL, 1 M, Ph=7). The aqueous layer was extracted with MTBE (3x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography

(*n*-pentane/MTBE 10:1) and the alcohol **88** (3.90 g, 12.2 mmol, 88%, 97% *ee*) was obtained as clear oil.

**TLC:**  $R_f = 0.15$  (*n*-pentane/MTBE 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 3.69$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.62-3.59 (m, 3H, 20-H, 3-H), 2.40 (d, 1H,  $J=7.6$  Hz, OH), 1.65-1.25 (m, 6H, 1-H, 2-H, 10-H), 1.18 (s, 3H, 19-H), 1.16 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.04 (s, 6H, 2x  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

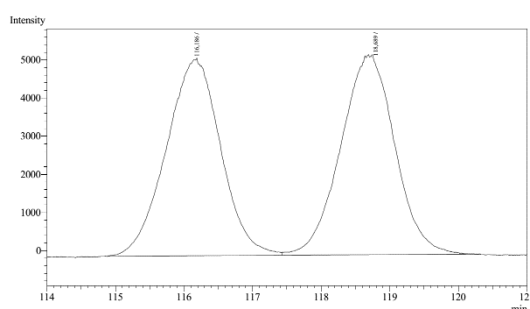
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 178.4$  (5-C), 76.9 (3-C), 63.3 (20-C), 52.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 47.4 (4-C), 32.8 (10-C), 31.6 (2-C), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.2 (1-C), 22.5 (19-C), 20.5 (18-C), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.1 (2x  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiNa}$   $[\text{M-Na}]^+$ : 341.2130, found 341.2121

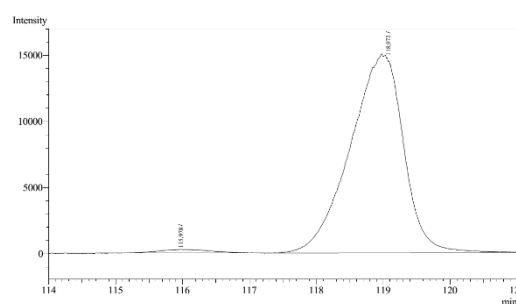
**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu} = 3514$  (w), 2951 (s), 2931 (s), 2858 (m), 1727 (m), 1469 (w), 1436 (w), 1389 (w), 1363 (w), 1255 (m), 1192 (w), 1138 (m), 1100 (s), 1040 (w), 1005 (w), 836 (s), 776 (s), 662 (w),  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]$ :** 23 (c 0.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

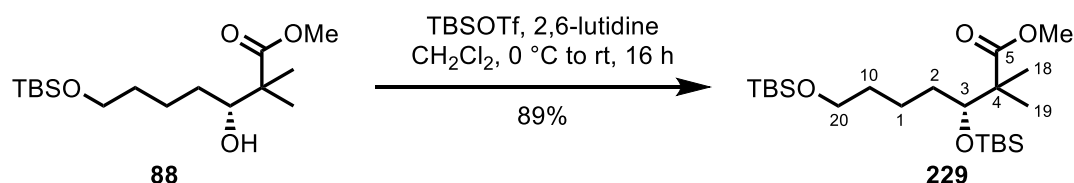
GC conditions for the determination of the *ee* of **88**: Cyclodextrin TE column; 2 min 100 °C isothermal  $\rightarrow$  0.2 K/min to 130 °C, 45.1 cm/s gas flow.



Compound	Ret. Time	Area%
( <i>S</i> )- <b>10</b>	116.2	49.8
( <i>R</i> )- <b>10</b>	118.7	50.3



Compound	Ret. Time	Area%
( <i>S</i> )- <b>10</b>	116.2	1.8
( <i>R</i> )- <b>10</b>	118.7	98.3

**D.2.1.10 Methyl (*R*)-3,7-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylheptanoate (**229**)**

alcohol <b>88</b> [318.53]	26.0 mmol	1.00 eq	8.34 g
2,6 lutidine [107.15; $\rho$ 0.93]	78.0 mmol	3.00 eq	9.10 mL
TBSOTf [264.34; $\rho$ 1.15]	39.0 mmol	1.50 eq	9.00 mL

Alcohol **88** (8.34 g, 26.0 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (104 mL) and 2,6-lutidine (9.10 mL, 78.0 mmol, 3.00 eq) and TBSOTf (9.00 mL, 39.0 mmol, 1.20 eq) were added at  $0^\circ\text{C}$ . The resulting mixture was warmed to rt and stirred for 16 h. The reaction was quenched by adding sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -solution (100 mL), the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/ MTBE 20:1) and the silyl ether **229** (10.3 g, 24.0 mmol, 92%) was obtained as slightly yellow oil.

**TLC:**  $R_f = 0.79$  (*n*-pentane/ MTBE 10:1).

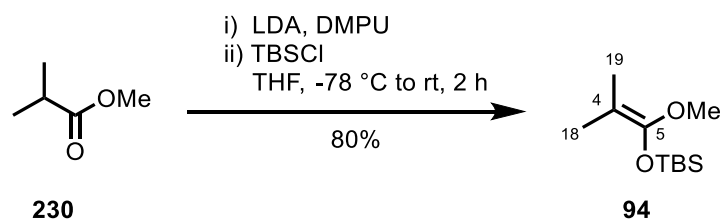
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 3.87 (t, 1H,  $J=4.8$  Hz, H-3), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (t, 2H,  $J=6.4$  Hz, 20-H), 1.52-1.21 (m, 6H, 1-H, 2-H, 10-H), 1.15 (s, 3H, 19-H), 1.08 (s, 3H, 18-H), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.87 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.07 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.04 (s, 6H, 2x  $\text{SiCH}_3$ ), 0.02 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 177.9 (5-C), 77.2 (3-C), 63.2 (20-C), 51.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 48.5 (4-C), 34.0 (10-C), 33.4 (2-C), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.6 (1-C), 22.2 (19-C), 20.1 (18-C), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -3.5 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.1 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.1 (2x  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**HR-MS:** (ESI $^+$ ): $m/z$  calc. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}-\text{Na}]^+$ : 455.2983, found 455.2988.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2953 (m), 2931 (m), 2889 (w), 2858 (m), 1737 (m), 1469 (w), 1434 (w), 1388 (w), 1362 (w), 1255 (s), 1190 (w), 1135 (m), 1102 (s), 1005 (w), 939 (w), 835 (s), 774 (s), 676 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]$ :** 9 (c 0.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**D.2.1.11 *tert*-butyl((1-methoxy-2-methylprop-1-en-1-yl)oxy)dimethylsilane (94)**

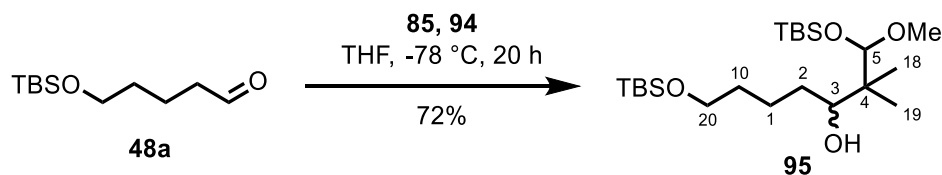
methyl isobutyrate [102.13; $\rho$ 0.89]	40.0 mmol	1.00 eq	4.59 mL
TBSCl [150.70]	40.0 mmol	1.00 eq	6.02 g
DIPA [101.19; $\rho$ 0.72]	40.0 mmol	1.00 eq	5.88 mL
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	40.0 mmol	1.00 eq	16.8 mL

According to literature<sup>[73]</sup> DIPA (5.88 mL, 40.0 mmol, 1.00 eq) was dissolved in THF (100 mL) and *n*BuLi (16.8 mL, 40.0 mmol, 1.00 eq) was added at 0 °C. The reaction was stirred for 30 min, then DMPU (20.0 mL) was added and stirring was continued for 20 min. At –78 °C methyl isobutyrate (**230**, 4.59 mL, 40.0 mmol, 1.00 eq) was added and after 30 min TBSCl (6.02 g, 40.0 mmol, 1.00 eq) was added at –78 °C. The mixture was stirred for 30 min at –78 °C, then was allowed to warm to rt and stirring was continued for 1 h. The reaction was quenched by adding *n*-pentane (320 mL) and H<sub>2</sub>O (160 mL). The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O (3 x 100 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and solvent was removed under reduce pressure. The residue was distilled under reduce pressure (69 °C, 4 mbar) to obtain ketene acetal **94** (6.95 g, 32.1 mmol, 80%) as colourless liquid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 3.51 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.57 (s, 3H, 19-H), 1.53 (s, 3H, 18-H), 0.96 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.15 (s, 6H, 2xSi-CH<sub>3</sub>) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[73]</sup>



**D.2.1.12 5-methoxy-2,2,3,3,6,6,13,13,14,14-decamethyl-4,12-dioxa-3,13-disilapentadecan-7-ol (95)**

aldehyde <b>48a</b> [216.40]	462 $\mu\text{mol}$	1.00 eq	100 mg
Ts-L-Val-OH <b>228</b> [271.33]	508 $\mu\text{mol}$	1.10 eq	138 mg
borane [1 M in THF]	485 $\mu\text{mol}$	1.05 eq	0.49 mL
ketene acetal <b>94</b> [216.39]	531 $\mu\text{mol}$	1.15 eq	115 mg

Ts-L-Val-OH **228** (138 mg, 508  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq) was dissolved in THF (3.5 mL) and borane (0.49 mL, 485  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) was added. The mixture was stirred for 45 min and then aldehyde **48a** (100 mg, 462  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) and ketene acetal **94** (115 mg, 531  $\mu\text{mol}$ , 1.15 eq) was added at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . After 2 h at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  the reaction was warmed to  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for further 18 h. At  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  the reaction quenched by adding phosphate puffer (4 mL, 1 M, Ph=7). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 30:1 to 10:1) and alcohol **95** (145 mg, 333  $\mu\text{mol}$ , 72%) was obtained as clear oil.

**TLC:**  $R_f = 0.18$  (*n*-pentane/MTBE 10:1).

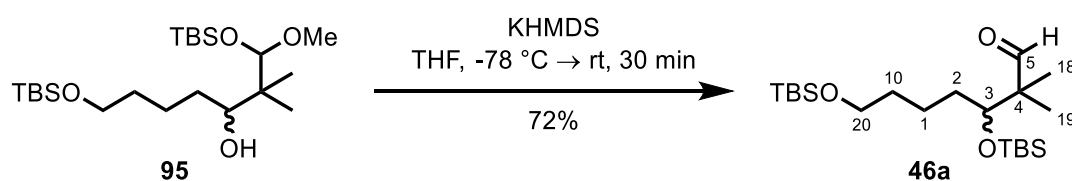
**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 4.35$  (s, 1H, 5-H), 3.88-3.85 (m, 1H, 3-H), 3.62 (t,  $^3J = 6.2$  Hz, 2H, 20-H), 3.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.91 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, OH), 1.96-1.88 (m, 1H, 1-H), 1.73-1.55 (m, 3H, 10-H, 1-H), 1.50-1.43 (m, 2H, 2-H), 1.01 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.98 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.91 (s, 3H, 19-H), 0.90 (s, 3H, 18-H), 0.09 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.06 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.02 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.00 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 106.8$  (5-C), 75.0 (3-C), 63.5 (20-C), 57.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.8 (4-C), 33.4 (10-C), 31.8 (2-C), 26.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 (19-C), 23.6 (1-C), 21.0 (19-C), 18.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.5 ( $\text{SiCH}_3$ ), 4.0 ( $\text{SiCH}_3$ ), 5.1 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu}$  = 3516 (w), 2953 (w), 2930 (s), 2888 (w), 2857 (w), 1724 (w), 1468 (m), 1408 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1253 (m), 1197 (w), 1101 (s), 1056 (w), 1005 (w), 972 (w), 939 (w), 835 (s), 774 (m), 673 (w), 575 (w), 512 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR-MS:** could not be obtained for the title compound.

**D.2.1.13 3,7-Bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylheptanal (46a)**



alcohol <b>95</b> [434.81]	0.40 mmol	1.00 eq	174 mg
KHMDS [0.5 M in THF]	0.40 mmol	1.00 eq	0.8 mL

Alcohol **95** was dissolved in THF (2 mL) and KHMDS (0.8 mL, 0.40 mmol, 1.00 eq) was added at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and after 30 min stirring the reaction was quenched by adding sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -solution (2 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 2 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 20:1) and aldehyde **46a** (117 mg, 0.29 mmol, 72% %) was obtained as clear oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.52 (*n*-pentane/MTBE 10:1).

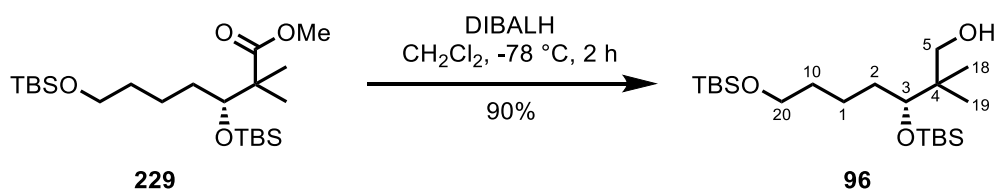
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 9.60 (s, 1H, 5-H), 3.76-3.74 (m, 1H, 3-H), 3.51 (t, 2H,  $J$ =5.9 Hz, H-20), 1.52-1.41 (m, 5H, 10-H, 2-H, 1-H), 1.33-1.24 (m, 2H, 1-H, OH), 1.04 (s, 3H, 19-H), 1.01 (s, 3H, 18-H), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.87 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), , 0.07 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.04 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.04 (s, 6H, 2xSi- $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 206.9 (5-C), 77.0 (3-C), 63.1 (20-C), 51.5 (4-C), 33.6 (2-C), 33.4 (10-C), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.2 (1-C), 19.6 (19-C), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.9 (18-C), -3.5 (Si $\text{CH}_3$ ), -4.1 (Si $\text{CH}_3$ ), -5.2 (2x Si $\text{CH}_3$ ) ppm.

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}-\text{Na}]^+$ : 425.2878, found 425.2880.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2954 (w), 2930 (m), 2888 (w), 2858 (w), 1728 (w), 1469 (w), 1389 (w), 1362 (w), 1254 (m), 1102 (s), 1006 (w), 980 (w), 939 (w), 835 (s), 775 (m), 664 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### D.2.1.14 (*R*)-3,7-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylheptan-1-ol (**96**)



ester <b>229</b> [432.79]	7.70 mmol	1.00 eq	3.33 g
DIBAH [1.0 M in cyclohexane]	15.4 mmol	2.00 eq	15.4 mL

Ester **229** (3.33 g, 7.70 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (140 mL) and DIBAH (15.4 mL, 1 M in Cyclohexan, 15.4 mmol, 2.00 eq) was added at  $-78^\circ\text{C}$ . After 2 h the reaction was quenched by adding sat. potassium sodium tartrate-solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 10:1) and alcohol **96** (2.80 g, 6.90 mmol, 90%) was obtained as clear oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.28 (*n*-pentane/ MTBE 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 3.73 (dd, 1H,  $J$ =2.7 Hz,  $J$ =10.9 Hz, 5-H), 3.61 (t, 2H,  $J$ =6.4 Hz, H-20), 3.47 (dd, 1H,  $J$ =3.8 Hz,  $J$ =6.3 Hz, H-3), 3.24 (dd, 1H,  $J$ =7.8 Hz,  $J$ =10.9 Hz 5-H), 2.92 (dd,  $J$ =2.7 Hz,  $J$ =7.8 Hz, OH), 1.69-1.72 (m, 1H, 10-H), 1.58-1.44 (m, 4H, 1-H, 2-H), 1.36-1.28 (m, 1H, 10-H), 1.04 (s, 3H, 19-H), 0.90 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.77 (s, 3H, 18-H), 0.10 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.09 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.04 (s, 6H, 2xSi- $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 81.4 (3-C), 70.5 (5-C), 63.1 (20-C), 39.4 (4-C), 33.5 (2-C), 33.5 (10-C), 26.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.1 (1-C), 24.1 (19-C), 22.0

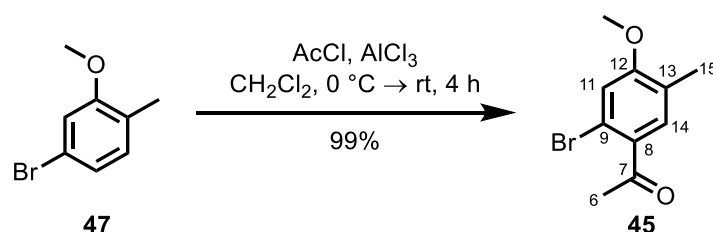
(18-C), 18.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -3.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -5.1 (2x SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>): m/z calc. for C<sub>21</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>Na [M-Na]<sup>+</sup>: 427.3034, found 427.3038.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3449 (w), 2954 (m), 2930 (m), 2886 (m), 2858 (m), 1470 (m), 1388 (w), 1361 (w), 1254 (m), 1100 (s), 1044 (m), 1005 (m), 939 (w), 834 (s), 774 (m), 726 (s), 663 (w) cm<sup>-1</sup>.

**[α]:** 17 (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### D.2.1.15 1-(2-bromo-4-methoxy-5-methylphenyl)ethan-1-one (45)



bromoanisole <b>47</b> [201.06; ρ 1.38]	50.0 mmol	1.00 eq	7.25 mL
aluminium trichloride [133.34]	60.0 mmol	1.20 eq	8.00 g
acetyl chloride [78.50; ρ 1.10]	60.0 mmol	1.20 eq	4.30 mL

Bromoanisole **47** (7.25 mL, 50.0 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL), aluminium chloride (8.00 g, 60.0 mmol, 1.20 eq) and acetyl chloride (4.30 mL, 60.0 mmol, 1.20 eq) were added at 0 °C. The mixture was stirred for 4 h and was then quenched by adding H<sub>2</sub>O (150 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 15:1) and ketone **45** (11.99 g, 49.0 mmol, 99%) was obtained as colourless solid.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.48 (*n*-pentane/MTBE 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 7.41 (s, 1H, 14-H), 7.01 (s, 1H, 11-H), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.61 (s, 3H, 6-H), 2.16 (s, 3H, 15-H) ppm.

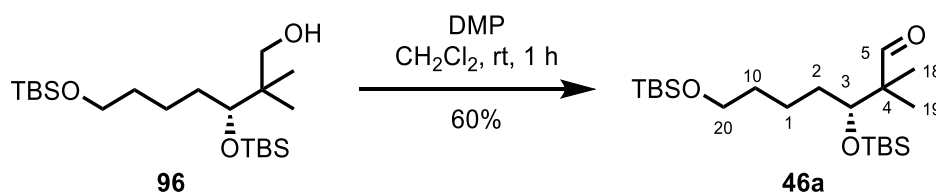
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 199.5 (7-C), 160.2 (12-C), 132.3 (14-C), 132.2 (8-C), 126.2 (13-C), 118.5 (9-C), 115.6 (11-C), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 30.2 (6-C), 15.9 (15-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI $^{+}$ ):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{Na}$   $[\text{M}-\text{Na}]^{+}$ : 264.9835, found 264.9840.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3006 (w), 2979 (w), 2942 (w), 2918 (w), 2890 (w), 2839 (w), 1675 (s), 1590 (s), 1555 (w), 1486 (m), 1462 (w), 1434 (w), 1382 (w), 1351 (m), 1306 (s), 1253 (s), 1164 (s), 1100 (w), 1018 (m), 965 (w), 914 (s), 890 (w), 841 (m), 779 (w), 677 (w), 650 (w), 621 (m), 591 (w), 547 (w), 525 (m), 443 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**m.p.:** 52 °C (MTBE).

#### D.2.1.16 (*R*)-3,7-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethylheptanal (**46a**)



alcohol <b>96</b> [404.78]	0.25 mmol	1.00 eq	100 mg
DMP [414.15]	0.62 mmol	2.50 eq	256 mg

Alcohol **96** (100 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) and DMP (256 mg, 0.62 mmol, 2.50 eq) was added. After 1 h the suspension was filtered over celite and washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). The solvent was removed under reduce pressure and the residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 30:1) to obtain aldehyde **46a** (62 mg, 0.15 mmol, 60%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.52 (*n*-pentane/MTBE 10:1).

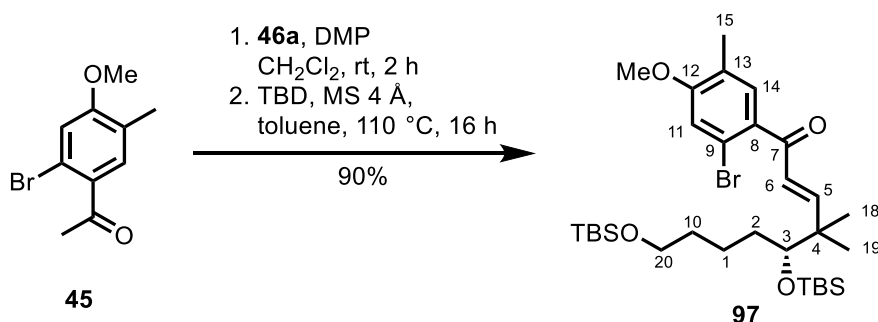
**$^1\text{H}$ -NMR:** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 9.60 (s, 1H, 5-H), 3.76-3.74 (m, 1H, 3-H), 3.51 (t, 2H,  $J$ =5.9 Hz, H-20), 1.52-1.41 (m, 5H, 10-H, 2-H, 1-H), 1.33-1.24 (m, 2H, 1-H, OH), 1.04 (s, 3H, 19-H), 1.01 (s, 3H, 18-H), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.87 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), , 0.07 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.04 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ), 0.04 (s, 6H, 2xSi- $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 206.9 (5-C), 77.0 (3-C), 63.1 (20-C), 51.5 (4-C), 33.6 (2-C), 33.4 (10-C), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.2 (1-C), 19.6 (19-C), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.9 (18-C), -3.5 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.1 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.2 ( $2\times \text{SiCH}_3$ ) ppm.

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}-\text{Na}]^+$ : 425.2878, found 425.2880.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2954 (w), 2930 (m), 2888 (w), 2858 (w), 1728 (w), 1469 (w), 1389 (w), 1362 (w), 1254 (m), 1102 (s), 1006 (w), 980 (w), 939 (w), 835 (s), 775 (m), 664 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**D.2.1.17 (*R,E*)-1-(2-bromo-4-methoxy-5-methylphenyl)-5,9-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,4-dimethylnon-2-en-1-one (97)**



alcohol <b>46a</b> [404.78]	8.62 mmol	2.00 eq	3.49 g
DMP [414.15]	17.2 mmol	4.00 eq	7.14 g
acetophenone <b>45</b> [243.26]	4.32 mmol	1.00 eq	1.05 g
TBD [139.20]	8.62 mmol	2.00 eq	1.20 g

Alcohol **96** (3.49 g, 8.62 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (86 mL) and DMP (7.14 g, 17.2 mmol, 2.00 eq) was added in one portion. After 2 h the mixture was quenched by adding sat.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -solution (30 mL) and sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution (30 mL). The biphasic solution was stirred for 15 min and then extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduce pressure. The crude aldehyde **46a** was used in the next step without further purification.

Aldehyde **46a** (8.62 mmol, 2.00 eq) was dissolved in toluene (9 mL). TBD (1.20 g, 8.62 mmol, 2.00 eq), acetophenone **45** (1.05 g, 4.32 mmol, 1.00 eq) and molecular sieves (4 Å) were added and the suspension was heated for 16 h at 110 °C. Afterwards the mixture was filtered through

a pad of celite and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 40:1) and enone **97** (2.44 g, 3.89 mmol, 90%) was obtained as clear oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.61 (*n*-pentane/MTBE 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 7.14 (s, 1H, 14-H), 6.99 (s, 1H, 11-H), 6.83 (d, 1H,  $J$ =16.0 Hz, 5-H), 6.41 (d, 1H,  $J$ =16.0 Hz, 6-H), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (t, 2H,  $J$ =6.7 Hz, 20-H), 3.39-3.38 (m, 1H, 3-H), 2.16 (s, 3H, 15-H), 1.46-1.20 (m, 6H, 1-H, 2-H, 10-H), 1.06 (s, 3H, 19-H), 1.05 (s, 3H, 18-H), 0.89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.82 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.03 (s, 9H, 3xSi- $\text{CH}_3$ ), 0.00 (s, 3H, Si- $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 194.9 (7-C), 159.3 (12-C), 158.8 (5-C), 132.9 (8-C), 131.3 (14-C), 127.1 (6-C), 126.0 (13-C), 117.6 (9-C), 114.7 (11-C), 79.5 (3-C), 63.1 (20-C), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.1 (4-C), 34.2 (10-C), 33.4 (2-C), 26.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.8 (1-C), 23.6 (19-C), 23.4 (18-C), 18.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 15.8 (15-C), -3.5 (Si $\text{CH}_3$ ), -4.1 (Si $\text{CH}_3$ ), -5.3 (2x Si $\text{CH}_3$ ) ppm.

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{BrO}_4\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M-Na}]^+$ : 649.2714, found 649.2718.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2953 (w), 2930 (m), 2889 (w), 2857 (w), 1661 (w), 1615 (w), 1599 (m), 1491 (w), 1467 (w), 1439 (w), 1385 (w), 1362 (w), 1307 (w), 1249 (m), 1159 (w), 1100 (m), 1034 (w), 1004 (w), 932 (w), 892 (w), 835 (s), 775 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]$ :** -1.0 (c 0.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



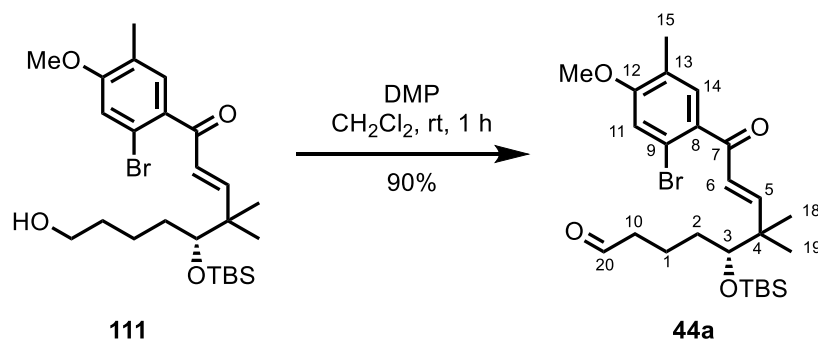


**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $C_{25}H_{41}BrO_4SiNa$   $[M-Na]^+$ : 535.1851, found 535.1850.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3481 (w), 3443 (w), 2952 (m), 2931 (w), 2885 (w), 2857 (w), 2031 (w), 2009 (w), 1658 (m), 1599 (m), 1563 (w), 1491 (w), 1463 (m), 1439 (w), 1385 (w), 1307 (w), 1247 (s), 1160 (m), 1096 (m), 1062 (w), 1033 (w), 1003 (w), 971 (w), 934 (w), 893 (w), 836 (s), 775 (m)  $cm^{-1}$ .

**[ $\alpha$ ]:** 7 (c 0.1,  $CH_2Cl_2$ ).

**D.2.1.19 (*R,E*)-9-(2-bromo-4-methoxy-5-methylphenyl)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6,6-dimethyl-9-oxonon-7-enal (**44a**)**



alcohol <b>111</b> [513.39]	0.05 mmol	1.00 eq	27 mg
DMP [414.15]	0.15 mmol	3.00 eq	65 mg

Alcohol **111** (27 mg, 0.05 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (1 mL) and DMP (65 mg, 0.15 mmol, 3.00 eq) was added at rt. After 1 h the reaction was quenched by adding sat.  $NaHCO_3$ -solution (2 mL) and the aqueous phase was extracted with MTBE (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $MgSO_4$  and concentrated under reduced pressure. Aldehyde **44a** (23 mg, 45  $\mu$ mol, 90%) was obtained as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.64 (*n*-pentane/MTBE 2:1).

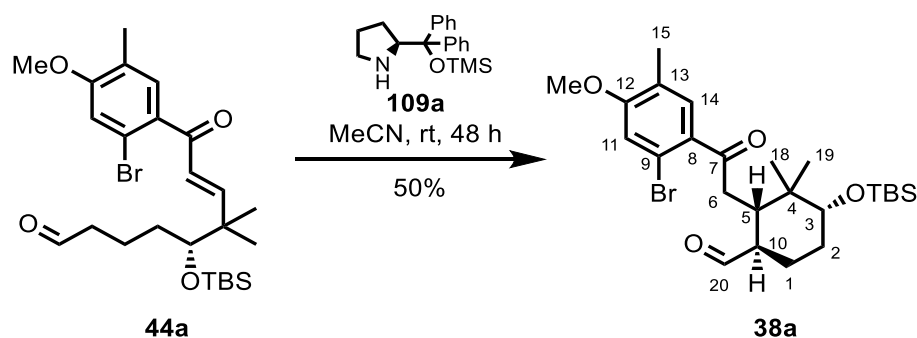
**$^1H$ -NMR:** 500 MHz,  $CDCl_3$ ;  $\delta$  = 9.73 (s, 1H, 20-H), 7.15 (s, 1H, 14-H), 6.99 (s, 1H, 11-H), 6.83 (d, 1H,  $J$ =16.0 Hz, 5-H), 6.43 (d, 1H,  $J$ =16.0 Hz, 6-H), 3.86 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.43-3.41 (m, 1H, 3-H), 2.37 (t, 2H,  $J$ = 6.8 Hz, 10-H), 2.16 (s, 3H, 15-H), 1.77-1.68 (m, 1H, 1-H), 1.56-1.33 (m, 3H, 1-H, 2-H), 1.07 (s, 3H, 19-H), 1.06 (s, 3H, 18-H), 0.83 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.04 (s, 3H, Si- $CH_3$ ), 0.02 (s, 3H, Si- $CH_3$ ) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 202.3 (20-C), 194.9 (7-C), 159.5 (12-C), 158.3 (5-C), 132.9 (8-C), 131.3 (14-C), 127.4 (6-C), 126.2 (13-C), 117.7 (9-C), 114.8 (11-C), 79.2 (3-C), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 44.3 (10-C), 43.1 (4-C), 33.9 (2-C), 26.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.9 (19-C), 23.8 (18-C), 19.6 (1-C), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.9 (15-C), -3.4 (SiCH<sub>3</sub>), -4.0 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>BrO<sub>4</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 533.1693, found 533.1697.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2955 (s), 2930 (w), 2887 (w), 2856 (w), 1725 (m), 1660 (m), 1614 (w), 1599 (s), 1491 (w), 1465 (m), 1439 (w), 1408 (w), 1386 (w), 1366 (w), 1307 (m), 1247 (s), 1161 (m), 1097 (s), 1032 (w), 1003 (w), 931 (w), 892 (w), 836 (s), 775 (m), 667 (w) cm<sup>-1</sup>.

**D.2.1.20 (1*R*,2*S*,4*R*)-2-(2-(2-bromo-4-methoxy-5-methylphenyl)-2-oxoethyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3,3-dimethylcyclohexane-1-carbaldehyde (38a)**



aldehyde <b>44a</b> [511.51]	0.20 mmol	1.00 eq	100 mg
catalyst <b>109a</b> [352.52]	0.04 mmol	0.20 eq	14 mg

Aldehyde **44a** (100 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq) and catalyst **109a** (7 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq) were stirred in MeCN (0.2 mL) for 24 h and after that another portion of catalyst **109a** (7 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq) was added. After further 24 h the mixture was directly purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 15:1) and aldehyde **38a** (41 mg, 0.10 mmol, 41%, dr >20:1) was obtained as clear oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.32 (*n*-pentane/MTBE 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 9.41 (d, 1H,  $J$  = 4.5 Hz, 20-H), 7.25 (d, 1H,  $J$  = 0.7 Hz, 14-H), 6.99 (s, 1H, 11-H), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.39 (dd, 1H,  $J$  = 11.5 Hz,  $J$  = 4.3 Hz,

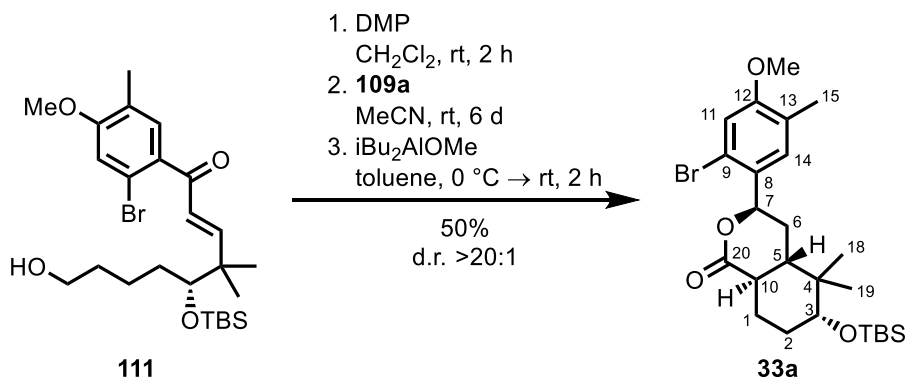
3-H), 3.13 (dd, 1H,  $J=19.3$  Hz,  $J=3.0$  Hz, 6-H), 2.79 (dd, 1H,  $J=19.3$  Hz,  $J=6.4$  Hz, 6-H), 2.45-2.41 (m, 1H, 5-H), 2.17 (s, 3H, 15-H), 2.18-2.11 (m, 1H, 10-H), 1.77-1.72 (m, 2H, 1-H, 2-H), 1.66-1.48 (m, 2H, 1-H, 2-H), 0.96 (s, 3H, 19-H), 0.90 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.81 (s, 3H, 18-H), 0.06 (s, 3H, Si- $CH_3$ ), 0.06 (s, 3H, Si- $CH_3$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** 126 MHz,  $CDCl_3$ ;  $\delta$  =205.3 (20-C), 201.2 (7-C), 159.9 (12-C), 132.7 (8-C), 131.3 (14-C), 126.3 (13-C), 117.6 (9-C), 115.5 (11-C), 77.52 (3-C), 55.9 ( $OCH_3$ ), 52.9 (10-C), 42.4 (6-C), 39.5 (4-C), 39.5 (5-C), 29.0 (2-C), 26.1 (19-C), 26.0 ( $C(CH_3)_3$ ), 23.7 (1-C), 18.3 ( $C(CH_3)_3$ ), 16.0 (15-C), 14.7 (18-C), -3.8 (Si $CH_3$ ), -4.8 (Si $CH_3$ ) ppm.

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $C_{25}H_{39}BrO_4SiH$   $[M-H]^+$ : 511.1874, found 511.1877.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2930 (m), 2855 (w), 2714 (w), 1718 (m), 1690 (w), 1597 (m), 1561 (w), 1491 (w), 1467 (m), 1439 (w), 1406 (w), 1386 (w), 1364 (w), 1307 (m), 1245 (s), 1187 (w), 1156 (m), 1098 (m), 1063 (s), 1033 (w), 1004 (w), 938 (w), 911 (w), 882 (w), 834 (s), 774 (m), 733 (m), 669 (w), 594 (w), 562 (w), 518 (w), 494 (w), 444 (w)  $cm^{-1}$ .

**D.2.1.21 (3*R*,4*aR*,6*R*,8*aS*)-3-(2-bromo-4-methoxy-5-methylphenyl)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5,5-dimethyloctahydro-1*H*-isochromen-1-one (33a)**



alcohol <b>111</b> [513.59]	1.30 mmol	1.00 eq	0.68 g
DMP [414.15]	2.60 mmol	2.00 eq	1.10 g
catalyst <b>109a</b> [352.52]	0.26 mmol	0.20 eq	92.0 mg
DIBAH [1.2 m in toluene]	1.60 mmol	1.20 eq	1.30 mL
methanol [32.04; ρ 0.79]	3.20 mmol	2.40 eq	0.13 mL

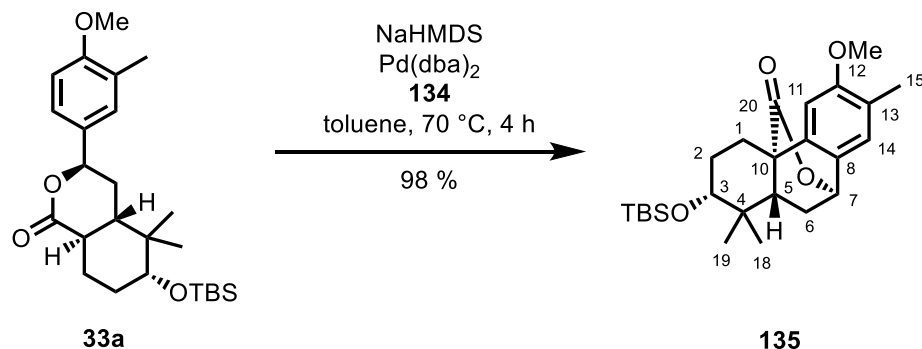
Alcohol **111** (0.68 g, 1.30 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 mL) and DMP (1.10 g, 2.60 mmol, 2.00 eq) was added in one portion. After 2 h the mixture was quenched by adding sat. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-solution (10 mL) and sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (10 mL). The biphasic solution was stirred for 15 min and then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Crude aldehyde **44a** was used in the next step without further purification.

Aldehyde **44a** (1.30 mmol, 1.00 eq) was dissolved in MeCN (6 mL) and catalyst **109a** (46 mg, 0.13 mmol, 0.10 eq) was added. After 4 d more catalyst **109a** (46 mg, 0.13 mmol, 0.10 eq) was added and the solution was stirred for 2 d. Afterwards the mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene (9 mL) and *i*Bu<sub>2</sub>AlOMe (freshly prepared by adding methanol (0.13 mL, 3.20 mmol, 2.46 eq) to a solution of DIBAL (1.2 M in toluene, 1.30 mL, 1.60 mmol, 1.20 eq) in toluene (3 mL) at rt) was added at 0 °C and warmed up to rt. After 2 h the solution was quenched by adding sat. potassium sodium tartrate solution (10 mL) and the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 25:1) and lactone **33a** (0.34 g, 0.66 mmol, 50%) was obtained as white solid.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.68 (*n*-pentane/MTBE 5:1).

- <sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 7.31 (s, 1H, 14-H), 6.94 (s, 1H, 11-H), 5.47 (dd, 1H,  $J=11.8$  Hz,  $J=4.0$  Hz, 7-H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (dd, 1H,  $J=11.1$  Hz,  $J=4.5$  Hz, 3-H), 2.57 (dt, 1H,  $J=11.8$  Hz,  $J=3.8$  Hz, 10-H), 2.17 (s, 3H, 15-H), 2.16-2.11 (m, 2H, 6-H, 1-H), 1.80-1.72 (m, 2H, 6-H, 2-H), 1.58-1.44 (m, 3H, 5-H, 2-H, 1-H), 0.97 (s, 3H, 19-H), 0.91 (s, 3H, 18-H), 0.90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 175.8 (20-C), 158.0 (12-C), 130.1 (8-C), 129.3 (14-C), 127.2 (13-C), 118.1 (9-C), 114.0 (11-C), 77.9 (3-C), 77.2 (7-C), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 42.2 (5-C), 40.3 (4-C), 37.7 (10-C), 31.1 (6-C), 30.1 (2-C), 26.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (18-C), 24.9 (1-C), 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.1 (15-C), 12.8 (19-C), -3.8 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.
- HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>BrO<sub>4</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 533.1693, found 533.1697.
- FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2955 (w), 2929 (m), 2855 (w), 1745 (m), 1606 (w), 1497 (m), 1466 (w), 1439 (w), 1364 (w), 1332 (w), 1301 (w), 1256 (s), 1219 (w), 1180 (m), 1098 (s), 1053 (w), 1034 (w), 975 (w), 939 (w), 886 (w), 864 (w), 833 (s), 800 (w), 775 (w), 737 (m), 701 (w), 668 (w), 621 (w), 551 (w) cm<sup>-1</sup>.
- [ $\alpha$ ]:** 48 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).
- m.p.:** 172 °C (MTBE).

**D.2.1.22 (2*R*,4*aS*,9*R*,10*aR*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methoxy-1,1,7-trimethyl-1,3,4,9,10,10*a*-hexahydro-2*H*-9,4*a*-(epoxymethano)phenanthren-12-one (135)**



lactone <b>33a</b> [512.65]	0.20 mmol	1.00 eq	100 mg
NaHMDS [2 M in THF]	0.48 mmol	2.40 eq	0.24 mL
Pd(dba) <sub>2</sub> [575.00]	0.02 mmol	0.10 eq	12.0 mg
ligand <b>134</b> [478.42]	0.02 mmol	0.10 eq	10.0 mg

Pd(dba)<sub>2</sub> (12.0 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq) and ligand **134** (10.0 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq) were dissolved in toluene (2 mL), NaHMDS (2 M in THF, 0.24 mL, 0.48 mmol, 2.40 eq) and lactone **33a** (100 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq) were added and the mixture was warmed to 70 °C. After 3 h the solution was filtered through a pad of Alox (neutral, act. III) and washed with *n*-pentane/MTBE (1:1). The filtrate was concentrated under reduce pressure and product **135** (0.084 mg, 0.20 mmol 98%) was obtained as a yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.66 (*n*-pentane/MTBE 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 7.04 (s, 1H, 14-H), 6.72 (s, 1H, 11-H), 5.48 (dd, 1H,  $J$ =1.7 Hz,  $J$ =3.9 Hz 7-H), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.31 (dd, 1H,  $J$ =4 Hz,  $J$ =11.7 Hz, 3-H), 2.60 (td, 1H,  $J$ =3.4 Hz,  $J$ =13 Hz, 1-H), 2.32 (ddd, 1H,  $J$ =3.9 Hz,  $J$ =6.0 Hz,  $J$ =13.7 Hz, 6-H), 2.19 (s, 3H, 15-H), 2.17-2.07 (m, 1H, 2-H), 1.95 (dt, 1H,  $J$ =4.1 Hz,  $J$ =13.7 Hz, 1-H), 1.87 (ddd, 1H,  $J$ =1.7 Hz,  $J$ =10.7 Hz,  $J$ =13.7 Hz, 6-H), 1.77 (qd,  $J$ =4.0 Hz,  $J$ =13.2 Hz, 2-H), 1.50 (dd, 1H,  $J$ =6.2 Hz,  $J$ =10.6 Hz, 5-H), 0.90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.89 (s, 3H, 19-H), 0.86 (s, 3H, 18-H), 0.08 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 175.9 (20-C), 158.1 (12-C), 139.6 (9-C) 130.2 (8-C), 125.3 (14-C), 125.3 (13-C), 104.2 (11-C), 78.7 (3-C), 77.3 (7-C), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 46.7 (10-C), 45.6 (5-C), 40.6 (4-C), 30.0 (6-C), 27.6 (2-C), 27.6 (18-C), 26.0

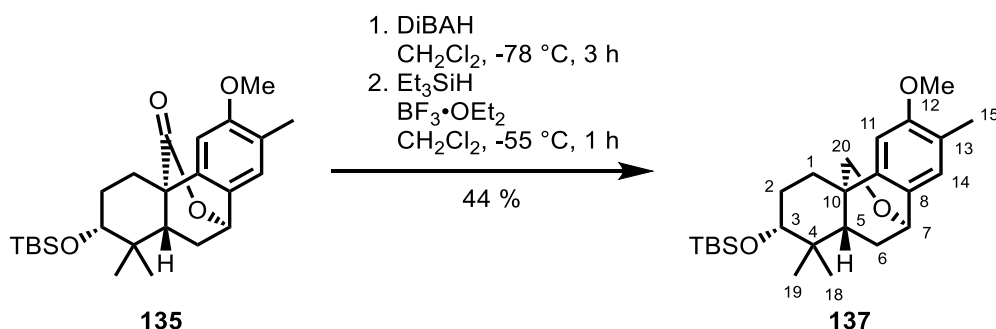
(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.9 (1-C), 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.1 (15-C), 13.3 (19-C), -3.8 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 453.2432, found 452.2434.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3327 (w), 3092 (w), 2952 (m), 2930 (w), 2855 (w), 1746 (m), 1602 (w), 1549 (w), 1495 (w), 1467 (w), 1389 (w), 1343 (m), 1286 (w), 1255 (s), 1203 (w), 1080 (s), 1035 (w), 976 (w), 936 (w), 905 (m), 871 (w), 834 (s), 800 (w), 774 (m), 731 (s), 701 (w), 668 (w), 648 (w), 629 (w), 540 (w), 518 (w) cm<sup>-1</sup>.

**[α]:** 16 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**D.2.1.23 *tert*-butyl(((2*R*,4*aS*,9*R*,10*aS*)-6-methoxy-1,1,7-trimethyl-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2*H*-9,4*a*-(epoxymethano)phenanthren-2-yl)oxy)dimethylsilane (137)**



lactone <b>135</b> [430.66]	0.71 mmol	1.00 eq	306 mg
DIBAH [1.2 M in Tol]	1.42 mmol	2.00 eq	1.20 mL
triethylsilane [116.28; ρ 0.73]	1.07 mmol	1.50 eq	0.17 mL
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> [141.93, ρ 1.34]	1.07 mmol	1.50 eq	0.11 mL

Lactone **135** (306 mg, 0.71 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) and at -78 °C DIBAH (1.20 mmol, 1.20 M in toluene, 1.42 mmol, 2.00 eq) was added dropwise. After 3 h the reaction was quenched by adding Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (2.00 g). The suspension was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude lactol was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL). At -55 °C triethylsilane (0.17 mL, 1.07 mmol, 1.50 eq) and boron trifluoride diethyl etherate (0.11 mL, 1.07 mmol, 1.50 eq) were added. After 1 h the reaction was quenched by adding H<sub>2</sub>O (10 mL) and the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under

reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 40:1) and product **137** (130 mg, 0.31 mmol, 44%) was obtained as clear oil.

**TLC:**  $R_f = 0.74$  (*n*-pentane/MTBE 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 7.00$  (s, 1H, 14-H), 6.67 (s, 1H, 11-H), 4.81 (dd, 1H,  $J=1.9$  Hz,  $J=3.6$  Hz 7-H), 4.32 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, 20-H), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.31 (dd, 1H,  $J=3.9$  Hz,  $J=10.0$  Hz, 3-H), 2.81 (dd, 1H,  $J=1.9$  Hz,  $J=8.4$  Hz, 20-C), 2.22 (s, 3H, 15-H), 2.17-2.07 (m, 2H, 1-H, 6-H), 1.79-1.71 (m, 3H, 1-H, 2-H), 1.58-1.53 (m, 1H, 6-H), 1.28-1.22 (ddd, 1H,  $J=1.6$  Hz,  $J=6.0$  Hz,  $J=11.5$  Hz 5-H), 1.12 (s, 3H, 19-H), 0.91 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.86 (s, 3H, 18-H), 0.07 (s, 3H,  $\text{Si-CH}_3$ ), 0.05 (s, 3H,  $\text{Si-CH}_3$ ) ppm.

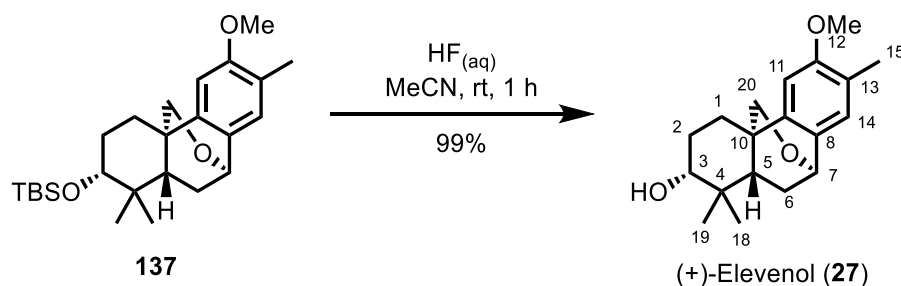
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 157.5$  (12-C), 145.1 (9-C), 131.4 (8-C), 125.6 (14-C), 124.0 (13-C), 102.0 (11-C), 78.7 (3-C), 70.1 (7-C), 67.7 (C-20), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.1 (5-C), 40.2 (4-C), 37.7 (C-10), 30.5 (6-C), 28.9 (18-C), 28.0 (2-C), 26.8 (C-1), 26.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 16.1 (15-C), 15.0 (19-C), -3.8 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.8 ( $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$   $[\text{M-Na}]^+$ : 439.2639, found 439.2637.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu} = 2951$  (m), 2930 (w), 2855 (w), 1619 (w), 1585 (w), 1495 (w), 1465 (m), 1389 (w), 1363 (m), 1335 (w), 1284 (w), 1252 (m), 1205 (w), 1185 (w), 1156 (w), 1128 (w), 1092 (s), 1034 (m), 1008 (w), 974 (w), 959 (w), 937 (w), 910 (w), 879 (m), 836 (s), 798 (w), 773 (m), 732 (m), 664 (w), 608 (w), 530 (w), 507 (w), 485 (w), 437 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]$ :** 53 (c 0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



**D.2.1.24(+)-Elevenol (27)**ether **137** [416.27]

0.014 mmol

1.00 eq

6.0 mg

HF [48% in H<sub>2</sub>O]15.0  $\mu\text{L}$ 

Protected alcohol **137** (6 mg, 0.014 mmol, 1.00 eq) was dissolved in MeCN (0.5 mL) and HF (15  $\mu\text{L}$ , 48% in H<sub>2</sub>O) was added at rt. After 30 min the reaction was quenched by adding sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (2 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 5 mL), the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 1:1) and (+)-elevenol (**27**) (4 mg, 0.013 mmol, 94%) was obtained as white solid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 7.01 (s, 1H, 14-H), 6.67 (s, 1H, 11-H), 4.82 (dd, 1H,  $J$ =1.9 Hz,  $J$ =3.6 Hz 7-H), 4.28 (d, 1H,  $J$ =8.4 Hz, 20-H), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.38 (dd, 1H,  $J$ =3.9 Hz,  $J$ =11.5 Hz, 3-H), 2.82 (dd, 1H,  $J$ =1.9 Hz,  $J$ =8.4 Hz, 20-H), 2.22 (s, 3H, 15-H), 2.16 (m, 1H, 1-H), 2.13 (m, 1H, 6-H), 1.85 (m, 1H, 2-H), 1.82 (m, 1H, 1-H), 1.75 (m, 1H, 2-H), 1.58 (ddd, 1H,  $J$ =1.9 Hz,  $J$ =11.5 Hz,  $J$ =1.9 Hz, 6-H), 1.27 (ddd, 1H,  $J$ =1.8 Hz,  $J$ =6.0 Hz,  $J$ =11.5 Hz 5-H), 1.16 (s, 3H, 19-H), 0.96 (s, 3H, 18-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 157.6 (12-C), 144.8 (9-C), 131.3 (8-C), 125.7 (14-C), 124.2 (13-C), 102.0 (11-C), 79.1 (3-C), 70.1 (7-C), 67.7 (C-20), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 43.0 (5-C), 39.6 (4-C), 37.8 (C-10), 30.0 (6-C), 28.2 (18-C), 27.4 (2-C), 27.0 (C-1), 16.1 (15-C), 14.5 (19-C) ppm.

**TLC:**  $R_f$  = 0.19 (*n*-pentane/MTBE 1:1).

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>Na [M-Na]<sup>+</sup>: 303.1955, found 303.1955.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3426 (w), 2950 (m), 2866 (w), 1619 (w), 1585 (w), 1496 (m), 1465 (w), 1419 (w), 1391 (w), 1365 (m), 1338 (w), 1285 (s), 1238 (w), 1206 (m),

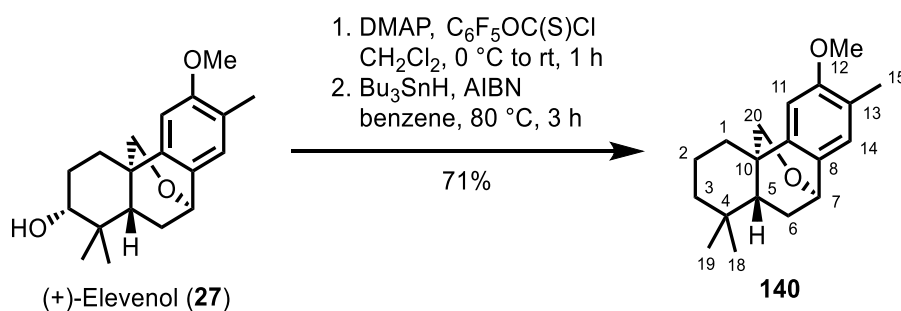
1184 (w), 1154 (w), 1124 (w), 1075 (m), 1049 (w), 1029 (s), 974 (w), 956 (w), 910 (m), 885 (w), 843 (s), 799 (w), 764 (w), 731 (s), 677 (w), 646 (w), 581 (w), 551 (w), 526 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**[ $\alpha$ ]:** 57 (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

**m.p.:** 176 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### D.3 Experimenteller Teil - Przewalskin

#### D.3.1.1 (4a*S*,9*R*,10a*S*)-6-methoxy-7-methyl-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2*H*-9,4a-(epoxymethano)phenanthrene (**140**)



Elevenol ( <b>27</b> ) [302.48]	0.07 mmol	1.00 eq	20.0 mg
DMAP [122.17]	0.21 mmol	3.00 eq	27.0 mg
thionoformate [262.58; $\rho$ 1.64]	0.14 mmol	2.00 eq	22.0 $\mu\text{L}$

(+)-Elevenol (**27**, 20 mg, 0.07 mmol, 1.00 eq) and DMAP (27 mg, 0.21 mmol, 3.00 eq) were dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) and pentafluorophenyl chlorothionoformate (22.0  $\mu\text{L}$ , 0.14 mmol 2.00 eq) was added at 0 °C. After 1 h the mixture was diluted with MTBE (1 mL), washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 5 mL) and brine. The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 10:1) and thiocarbonate **139** (31 mg, 0.06 mmol, 86%) was obtained as clear oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.33 (*n*-pentane/MTBE 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 7.03 (s, 1H, 14-H), 6.68 (s, 1H, 11-H), 5.06 (dd, 1H,  $J$ =4.1 Hz,  $J$ =11.7 Hz, 3-H), 4.86 (dd, 1H,  $J$ =1.9 Hz,  $J$ =3.6 Hz 7-H), 4.35 (d, 1H,  $J$ =8.4 Hz, 20-H), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.88 (dd, 1H,  $J$ =1.9 Hz,  $J$ =8.4 Hz, 20-C), 2.30-2.24 (m, 2H, 2-H, 1-H), 2.22 (s, 3H, 15-H), 2.17 (ddd,  $J$ =3.6 Hz,  $J$ =5.9 Hz,  $J$ =13.3 Hz, 1H, 6-H), 2.00-1.93 (m, 2H, 1-H, 2-H), 1.63 (ddd, 1H,  $J$ =1.8 Hz,

$J=11.5$  Hz,  $J=13.3$  Hz, 6-H), 1.45 (ddd, 1H,  $J=1.8$  Hz,  $J=6.0$  Hz,  $J=11.5$  Hz, 5-H), 1.33 (s, 3H, 19-H), 0.98 (s, 3H, 18-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 191.9 (C=S), 157.7 (12-C), 144.1 (9-C), 142.4 (m, CF), 141.1 (m, CCF), 140.3 (m, CF), 139.1 (m, CF), 137.2 (m, CF), 131.0 (8-C), 127.7 (m, CF), 125.8 (14-C), 124.5 (13-C), 101.9 (11-C), 94.6 (3-C), 69.9 (7-C), 67.6 (C-20), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.3 (5-C), 39.2 (4-C), 37.6 (C-10), 30.0 (6-C), 27.9 (18-C), 26.6 (2-C), 22.7 (C-1), 16.1 (15-C), 15.9 (19-C) ppm.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2955 (w), 2865 (w), 1744 (w), 1726 (w), 1669 (w), 1620 (w), 1598 (w), 1519 (s), 1497 (w), 1466 (w), 1398 (w), 1377 (w), 1355 (w), 1323 (w), 1305 (m), 1248 (m), 1205 (w), 1138 (s), 1092 (w), 1051 (w), 1029 (m), 996 (s), 967 (w), 952 (m), 928 (w), 908 (w), 886 (w), 842 (m), 806 (w), 765 (w), 732 (s), 700 (w), 687 (w), 671 (w), 591 (w),  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]$ :** 15 (c 0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Thiocarbonate [528.53]	0.04 mmol	1.00 eq	20.0 mg
AIBN [164.21]	4.00 $\mu\text{mol}$	0.10 eq	1.0 mg
Tributyltinhydride [291.04, $\rho$ 1.10]	0.12 mmol	3.00 eq	32.0 $\mu\text{L}$

Thiocarbonate **139** (20 mg, 0.04 mmol, 1.00 eq) and AIBN (1 mg, 0.004 mmol, 0.10 eq) were dissolved in benzene (0.5 mL). Tributyltin hydride (32.0  $\mu\text{L}$ , 0.120 mmol, 3.00 eq) was added and the mixture was heated to 80 °C for 3 h. The mixture was directly purified by column chromatography on silica and a pad of silica/KF (9:1) (*n*-pentane/MTBE 40:1) and product **140** (9 mg, 0.03 mmol, 82%) was obtained as clear oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.43 (*n*-pentane/MTBE 10:1).

**$^1\text{H}$ -NMR:** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 7.00 (s, 1H, 14-H), 6.69 (s, 1H, 11-H), 4.80 (dd, 1H,  $J=1.9$  Hz,  $J=3.6$  Hz 7-H), 4.33 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, 20-H), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.84 (dd, 1H,  $J=1.9$  Hz,  $J=8.4$  Hz, 20-C), 2.22 (s, 3H, 15-H), 2.06 (ddd,  $J=3.6$  Hz,  $J=5.9$  Hz,  $J=13.3$  Hz, 1H, 6-H), 2.01-1.95 (m, 1H, 1-H), 1.81-1.78 (m, 1H, 1-H), 1.70-1.65 (m, 2H, 2-H), 1.61-1.55 (m, 2H, 6-H, 3-H), 1.23-1.19 (m, 2H, 5-H, 3-H) 1.17 (s, 3H, 19-H), 0.84 (s, 3H, 18-H) ppm.

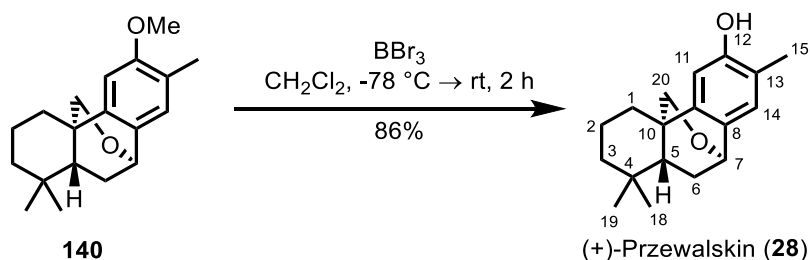
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 157.5 (12-C), 145.5 (9-C), 131.4 (8-C), 125.5 (14-C), 123.8 (13-C), 102.1 (11-C), 70.2 (7-C), 67.9 (C-20), 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.3 (5-C), 41.4 (3-C), 38.5 (C-10), 33.9 (4-C), 33.0 (18-C), 30.4 (6-C), 29.0 (C-1), 21.0 (19-C), 19.0 (2-C), 16.1 (15-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{H}$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ : 287.2006, found 287.2005.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2926 (s), 2866 (w), 1714 (w), 1619 (w), 1584 (w), 1566 (w), 1495 (m), 1459 (s), 1389 (w), 1363 (m), 1338 (w), 1284 (s), 1260 (w), 1239 (w), 1204 (m), 1180 (w), 1153 (w), 1138 (w), 1105 (m), 1086 (w), 1065 (w), 1032 (s), 970 (w), 945 (m), 880 (w), 844 (s), 800 (w), 765 (w), 692 (w), 663 (w), 598 (w), 532 (w), 483 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]$ :** 73 (c 0.7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### D.3.1.2 (+)-Przewalskin (28)

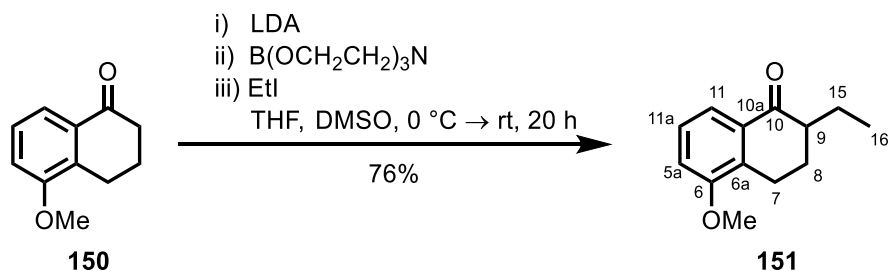


ether [286.19]	0.02 mmol	1.00 eq	7.0 mg
boron tribromide [1.0 M in $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ]	0.04 mmol	2.00 eq	0.05 mL

Methylether **140** (7.00 mg, 0.024 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) and boron tribromide (0.05 mL, 1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.04 mmol, 2.00 eq) was added at  $-78^\circ\text{C}$ . The reaction was warmed to rt, stirred for 2 h and quenched by adding  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 10:1) and (+)-Przewalskin (**28**) (4 mg, 0.015 mmol, 86%) was obtained as colourless solid.

- TLC:**  $R_f = 0.26$  (*n*-pentane/MTBE 5:1).
- $^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 7.00$  (s, 1H, 14-H), 6.62 (s, 1H, 11-H), 4.80 (dd, 1H,  $J=1.9$  Hz,  $J=3.6$  Hz 7-H), 4.73 (s, 1H, OH), 4.33 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz, 20-H), 2.84 (dd, 1H,  $J=1.9$  Hz,  $J=8.4$  Hz, 20-C), 2.24 (s, 3H, 15-H), 2.06 (ddd,  $J=3.6$  Hz,  $J=5.9$  Hz,  $J=13.3$  Hz, 1H, 6-H), 1.88 (m, 1H, 1-H), 1.74 (m, 1H, 1-H), 1.66 (m, 2H, 2-H), 1.60 (m, 2H, 6-H), 1.58 (m, 1H, 3-H), 1.20 (m, 2H, 5-H, 3-H) 1.16 (s, 3H, 19-H), 0.84 (s, 3H, 18-H) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 153.5$  (12-C), 146.2 (9-C), 132.0 (8-C), 125.6 (14-C), 120.5 (13-C), 106.8 (11-C), 70.2 (7-C), 67.9 (C-20), 43.2 (5-C), 41.4 (3-C), 37.7 (C-10), 33.9 (4-C), 32.9 (18-C), 30.3 (6-C), 28.9 (C-1), 21.0 (19-C), 19.0 (2-C), 15.5 (15-C) ppm.
- HR-MS;** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{H}$   $[\text{M-H}]^+$ : 273.1849, found 273.1849.
- FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu} = 3283$  (w), 2948 (w), 2926 (m), 2867 (w), 1624 (w), 1597 (w), 1500 (w), 1461 (m), 1388 (w), 1366 (m), 1339 (w), 1320 (w), 1282 (m), 1264 (w), 1243 (w), 1196 (w), 1180 (w), 1153 (w), 1133 (w), 1103 (w), 1063 (w), 1016 (s), 973 (w), 908 (m), 880 (w), 837 (m), 801 (w), 767 (w), 730 (s), 686 (w), 669 (w), 647 (w), 603 (w), 568 (w), 551 (w), 533 (w), 439 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .
- $[\alpha]$ :** 37 (c 0.6,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).
- m.p.:** 179  $^\circ\text{C}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

## D.4 Experimenteller Teil - Nivetetracyclat A

D.4.1.1 2-ethyl-5-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**151**)

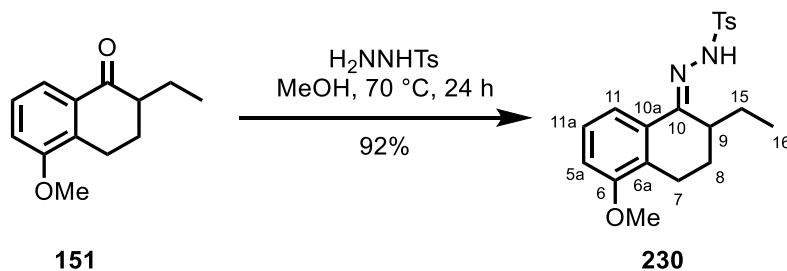
tetralone <b>150</b> [176.21]	56.8 mmol	1.00 eq	10.0 g
DIPA [101.19; ρ 0.72]	68.2 mmol	1.20 eq	9.60 mL
<i>n</i> -BuLi [2.5 M in Hex]	68.2 mmol	1.20 eq	28.0 mL
triethanolamine borate [156.98]	68.2 mmol	1.20 eq	10.7 g
ethyl iodide [155.97, ρ 1.94]	284 mmol	5.00 eq	22.8 mL

According to literature <sup>[102]</sup> DIPA (9.60 ml, 68.2 mmol, 1.20 eq) was dissolved in THF (20 mL) and *n*BuLi (28.0 ml, 68.2 mmol, 1.20 eq) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at 0 °C, then tetralone **150** (10.0 g, 56.8 mmol, 1.00 eq) in THF (30 mL) was added and the reaction was allowed to warm to rt. After addition of triethanolamine borate (10.7 g, 68.2 mmol, 1.20 eq) and DMSO (126 mL) the suspension was stirred for 3 h, then ethyl iodide (22.8 mL, 284 mmol, 5.00 eq) was added and stirring was continued for 17 h. The reaction mixture was quenched by adding H<sub>2</sub>O (100 mL) and the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with HCl (aq, 2 M) and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 30:1) to obtain tetralone **151** (8.78 g, 43.0 mmol, 76%) as colourless solid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ=7.64 (d, 1H, *J*=7.9 Hz, 11-H), 7.26 (dd, 1H, *J*=8.2 Hz, *J*=7.9 Hz, 11a-H), 7.00 (d, 1H, *J*=8.2 Hz, 5a-H), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.06 (dt, 1H, *J*=17.8 Hz, *J*=5.0 Hz, 7-H), 2.74 (ddd, 1H, *J*=17.8 Hz, *J*=9.8 Hz, *J*=5.0 Hz, 7-H), 2.44-2.34 (m, 1H, 8-H), 2.27-2.18 (m, 1H, 9-H), 2.02-1.79 (m, 2H, 15-H, 7-H), 1.62-1.47 (m, 1H, 15-H), 1.00 (t, 3H, *J*=7.5 Hz, 16-H) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[102]</sup>

**D.4.1.2 (E)-N'-(2-ethyl-5-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide (230)**

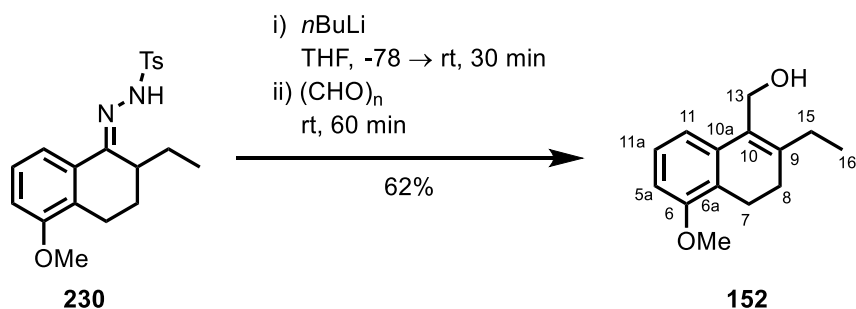


tetralone <b>151</b> [204.20]	43.0 mmol	1.00 eq	8.78 g
tosyl hydrazine [186.23]	43.0 mmol	1.00 eq	8.01 g

According to literature<sup>[114]</sup> tetralone **151** (8.78 g, 43.0 mmol, 1.00 eq) and tosyl hydrazine (8.01 g, 43.0 mmol, 1.00 eq) were refluxed in MeOH (43 mL) for 24 h. After the suspension was cooled to rt the precipitation was filtered, washed with *n*-pentane (2 x 20 mL) and dried to obtain hydrazone **230** (14.7 g, 39.6 mmol, 92%) as colourless solid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ = 7.91 (d, 2H,  $J$ =8.4 HZ, 2x *CHCS*), 7.61 (d, 1H,  $J$ = 8.0 Hz, 11-H), 7.57 (brs, 1H, *NH*), 7.31 (d, 2H,  $J$ =8.4 Hz, 2x *CHCCH*<sub>3</sub>), 7.15 (t, 1H,  $J$ =8.0 Hz, 11a-H), 6.79 (d, 1H,  $J$ = 8.0 Hz, 5a-H), 3.81 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 2.87-2.69 (m, 2H, 7-H), 2.59-2.46 (m, 1H, 9-H), 2.41 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 2.08-1.99 (m, 1H, 8-H), 1.82-1.70 (m, 1H, 8-H), 1.48-1.32 (m, 2H, 15-H), 0.88 (t, 3H,  $J$ =7.4 Hz, 16-H) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[114]</sup>

D.4.1.3 (2-ethyl-5-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methanol (**152**)

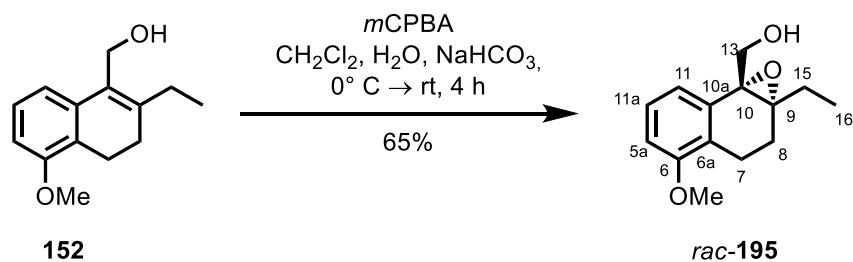
hydrazone <b>230</b> [372.46]	39.6 mmol	1.00 eq	14.7 g
<i>n</i> BuLi [2.5 M in hexane]	174 mmol	4.40 eq	70.0 mL
<i>para</i> -formaldehyde [30.03]	198 mmol	5.00 eq	5.95 g

Hydrazone **230** (14.7 g, 39.6 mmol, 1.00 eq) was suspended in THF (80 mL) and *n*BuLi (70.0 mL, 174 mmol, 4.40 eq) was added dropwise at -78 °C. After completion of the addition, the reaction was warmed to 0 °C, stirred for 15 min, then warmed to rt and stirred until the gas evolution ceased (15 min). At 0 °C *para*-formaldehyde (5.95 g, 198 mmol, 5.00 eq) was added and the solution was stirred for 60 min at rt. The reaction mixture was quenched by adding H<sub>2</sub>O (100 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 100 mL), the combined organic layers were washed with NaOH (aq, 1 M), H<sub>2</sub>O and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 3:1) to obtain allyl alcohol **152** (5.36 g, 24.5 mmol, 62%) as colourless solid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ=7.22-7.12 (m, 2H, 11-H, 11a-H), 6.77 (dd, 1H, *J*=7.9 Hz, 1.0 Hz, 5a-H), 4.59 (s, 2H, 13-H), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.74 (t, 2H, *J*=7.9 Hz, 7-H), 2.37 (q, 2H, *J*=7.7 Hz, 15-H), 2.25 (dd, 2H, *J*=7.9 Hz, 8-H), 1.25 (brs, 1H, OH), 1.11 (t, 3H, *J*=7.7 Hz, 16-H) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[102]</sup>



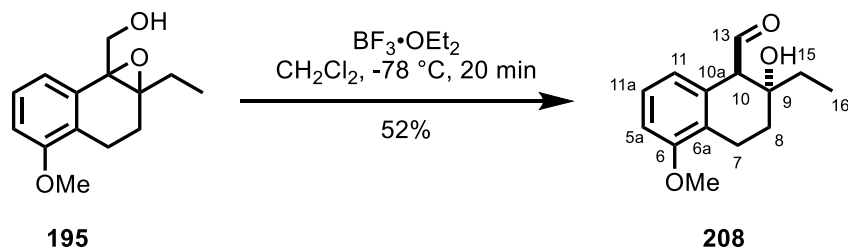
**D.4.1.4 (1a-ethyl-4-methoxy-2,3-dihydronaphtho[1,2-b]oxiren-7b(1aH)-yl)methanol (195)**


allyl alcohol <b>152</b> [218.30]	1.24 mol	1.00 eq	271 mg
<i>m</i> CPBA [172.57, 70%]	2.48 mmol	2.00 eq	612 mg

Allyl alcohol **152** (271 mg, 1.24 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL).  $\text{H}_2\text{O}$  (17.5 mL), sat. sodium bicarbonate-solution (17.5 mL) and *m*CPBA (612 mg, 2.48 mmol, 2.00 eq) were added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and after 4 h was quenched by adding sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution (50 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 3:1) to obtain epoxide **195** (189 mg, 0.81 mmol, 65%) as colourless oil.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ =7.38 (d, 1H,  $J$ =8.1 Hz, 11-H), 7.22 (d, 1H,  $J$ =8.1 Hz, 11a-H), 6.85 (d, 1H,  $J$ =8.9 Hz, 5a-H), 4.24 (s, 2H, 13-H), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.02 (ddd, 1H,  $J$ = 16.1 Hz,  $J$ =5.6 Hz,  $J$ =1.9 Hz, 7-H), 2.46-2.33 (m, 1H, 7-H), 2.20 (ddd,  $J$ = 14.3 Hz,  $J$ = 6.3 Hz,  $J$ =2.0 Hz, 8-H), 2.07-1.95 (m, 1H, 8-H), 1.92-1.77 (m, 2H, 15-H), 1.68 (t, 1H,  $J$ =6.4 Hz, OH), 1.08 (t, 3H,  $J$ =7.6 Hz, 16-H) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[114]</sup>

**D.4.1.5 *trans*-2-ethyl-2-hydroxy-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-carbaldehyde (208)**


epoxide <b>195</b> [234.29]	0.21 mmol	1.00 eq	50 mg
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ [141.93; $\rho$ 1.12]	0.21 mmol	1.00 eq	31 $\mu\text{L}$

Epoxide **195** (50 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) and at  $-78^\circ\text{C}$   $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (31  $\mu\text{L}$ , 0.21 mmol, 1.00 eq) was added. The reaction was quenched after 20 min by adding  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/MTBE 4:1) to obtain aldehyde **208** (27 mg, 0.11 mmol, 52%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.28$  (*n*-pentane/MTBE 2:1).

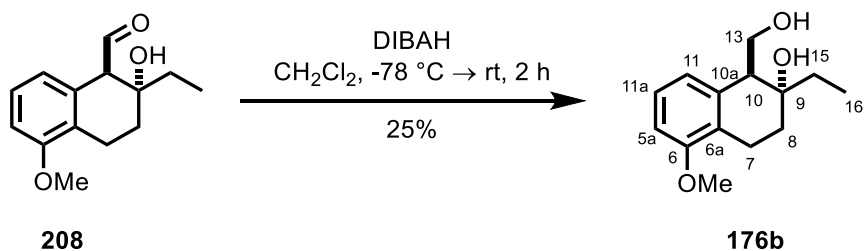
**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 9.51$  (d, 1H,  $J=4.4$  Hz, 13-H), 7.18 (t, 1H,  $J=8.0$  Hz, 11a-H), 6.79 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, 5a-H), 6.68 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz, 11-H), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz, 10-H), 2.93 (ddd, 1H,  $J=18.3$ ,  $J=6.9$ ,  $J=3.3$  Hz, 7-H), 2.80-2.72 (m, 1H, 7-H), 2.02-1.97 (m, 1H, 8-H), 1.92-1.85 (m, 1H, 8-H), 1.65 (dq, 2H,  $J=7.6$  Hz,  $J=1.5$  Hz, 15-H), 1.06 (t, 3H,  $J=7.6$  Hz, 16-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 199.3$  (13-C), 157.7 (6-C), 130.4 (10a-C), 127.4 (11a-C), 125.4 (6a-C), 122.7 (11-C), 109.0 (5a-C), 71.0 (9-C), 62.5 (10-C), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 32.4 (15-C), 31.0 (8-C), 19.9 (7-C), 6.7 (16-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI $^+$ ):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}-\text{Na}]^+$ : 257.1148, found 257.1145.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu} = 3466$  (w), 2934 (m), 2838 (w), 1713 (m), 1680 (w), 1585 (m), 1465 (m), 1438 (w), 1377 (w), 1349 (w), 1309 (w), 1258 (s), 1189 (w), 1150 (w), 1107 (w), 1079 (m), 1054 (w), 1019 (w), 982 (w), 943 (w), 783 (m), 711 (w), 675 (w), 611 (w), 511 (w), 470 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**D.4.1.6 *trans*-2-ethyl-1-(hydroxymethyl)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ol (176b)**



aldehyde <b>208</b> [234.29]	0.24 mmol	1.00 eq	56 mg
DIBAH [1.2 M in toluene]	0.36 mmol	1.50 eq	0.30 mL

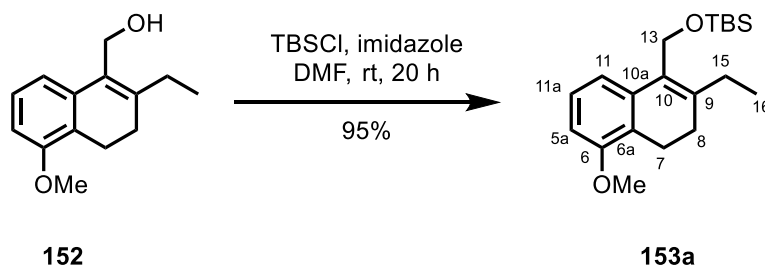
Aldehyde **208** (56 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) and at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  DIBAH (0.30 mL, 0.36 mmol, 1.50 eq) was added. The reaction was allowed to warm to rt and after 2 h was quenched by adding  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 1:1) to obtain alcohol **176b** (14 mg, 0.06 mmol, 25%) as colourless oil.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 7.16 (t, 1H,  $J$ =8.0 Hz, 11a-H), 6.82 (d, 1H,  $J$ =8.0 Hz, 11-H), 6.74 (d, 1H,  $J$ =8.0 Hz, 5a-H), 3.92 (dd, 1H,  $J$ =10.9 Hz,  $J$ =6.0 Hz, 13-H), 3.87-3.84 (m, 1H, 13-H) 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.99 (t, 1H,  $J$ =4.4 Hz, 10-H), 2.77-2.74 (m, 2H, 7-H), 1.96-1.91 (m, 1H, 8-H), 1.84-1.78 (m, 1H, 8-H), 1.76-1.68 (m, 1H, 15-H), 1.64-1.57 (m, 1H, 15-H), 1.04 (t, 3H,  $J$ =7.4 Hz, 16-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 157.5 (6-C), 136.5 (10a-C), 126.8 (11a-C), 125.4 (6a-C), 121.4 (11-C), 108.1 (5a-C), 72.7 (9-C), 64.9 (13-C), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 50.4 (10-H), 31.6 (8-C), 29.9 (15-C), 20.5 (7-C), 7.0 (16-C) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[104]</sup>

**D.4.1.7 *tert*-butyl((2-ethyl-5-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methoxy)dimethylsilane (**153a**)**



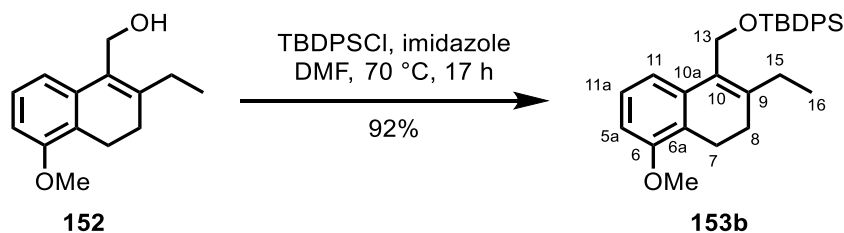
allyl alcohol <b>152</b> [218.30]	2.29 mmol	1.00 eq	500 mg
TBSCl [150.72]	3.44 mmol	1.50 eq	520 mg
imidazole [68.08]	4.58 mmol	2.00 eq	313 mg

Allyl alcohol **152** (500 mg, 2.29 mmol, 1.00 eq) and imidazole (313 mg, 4.58 mmol, 2.00 eq) were dissolved in DMF (2.30 mL) and TBSCl (520 mg, 3.44 mmol, 1.50 eq) was added at rt. After 20 h at rt the reaction was quenched by adding sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution (5 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 30:1) to obtain TBS-allyl alcohol **153a** (726 mg, 2.18 mmol, 95%) as colourless oil.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ =7.17-7.12 (m, 2H, 11-H, 11a-H), 6.78-6.70 (m, 1H, 5a-H), 4.55 (s, 2H, 13-H), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.76-2.67 (m, 2H, 7-H), 2.34 (q, 2H,  $J$ =7.5 Hz, 15-H), 2.27-2.18 (m, 2H, 8-H), 1.25 (brs, 1H, OH), 1.09 (t, 3H,  $J$ =7.5 Hz, 16-H), 0.91 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.11 (s, 6H, 2x  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[102]</sup>

**D.4.1.8 *tert*-butyl((2-ethyl-5-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methoxy)diphenylsilane (**153b**)**



allyl alcohol <b>152</b> [218.30]	1.37 mmol	1.00 eq	300 mg
TBDPSCl [274.86; $\rho$ 1.06]	2.06 mmol	1.50 eq	0.54 mL
imidazole [68.08]	2.75 mmol	2.00 eq	187 mg

Allyl alcohol **152** (300 mg, 1.37 mmol, 1.00 eq) and imidazole (187 mg, 2.75 mmol, 2.00 eq) were dissolved in DMF (10 mL) and TBDPSCl (0.54 mL, 2.06 mmol, 1.50 eq) was added. After 17 h at 70 °C the reaction was quenched by adding H<sub>2</sub>O (5 mL). The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/MTBE 40:1) to obtain TBDPS-allyl alcohol **153b** (578 mg, 1.26 mmol, 92%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.25 (cyclohexane/ MTBE 40:1).

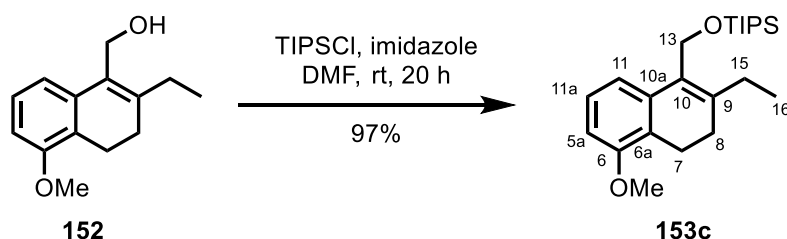
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 7.75-7.66 (m, 4H, 4x *o*CH TBDPS), 7.45-7.40 (m, 2H, 2x *p*CH TBDPS), 7.40-7.35 (m, 4H, 4x *m*CH TBDPS), 7.22 (d, 1H,  $J$ =7.2 Hz, 11-H), 7.14 (t, 1H,  $J$ =8.0 Hz, 11a-H), 6.74 (dd, 1H,  $J$ =8.0 Hz,  $J$ =0.8 Hz, 5a-H), 4.58 (s, 2H, 13-H), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.72 (t, 2H,  $J$ =8 Hz, 7-H), 2.19 (t, 2H,  $J$ =8.0 Hz, 8-H), 2.02 (q, 2H,  $J$ =7.2 Hz, 15-H), 1.06 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.90 (t, 3H,  $J$ =7.2 Hz, 16-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 155.8 (6-C), 142.9 (9-C), 137.3 (10a-C), 136.0 (4C, *o*CH TBDPS), 134.1 (2C, SiC), 129.7 (2C, *p*CH TBDPS), 128.5 (10-C), 127.7 (4C, *m*CH TBDPS), 126.4 (11a-C), 123.7 (6a-C), 117.4 (11-C), 108.7 (5a-C), 60.1 (13-C), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 27.8 (8-C), 27.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (15-C), 20.4 (7-C), 19.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.4 (16-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 479.2377, found 479.2370.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3069 (w), 3047 (w), 2957 (w), 2929 (m), 2884 (w), 2855 (w), 2833 (w), 1595 (w), 1573 (m), 1467 (m), 1427 (w), 1389 (w), 1375 (w), 1359 (w), 1339 (w), 1306 (w), 1260 (m), 1216 (w), 1174 (w), 1148 (m), 1108 (w), 1068 (w), 1039 (s), 1004 (w), 939 (w), 887 (w), 822 (m), 778 (w), 740 (m), 703 (s), 648 (w), 611 (m), 572 (w), 505 (s), 431 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**D.4.1.9 ((2-ethyl-5-methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)methoxy)triisopropylsilane (153c)**



allyl alcohol <b>152</b> [218.30]	2.29 mmol	1.00 eq	500 mg
TIPSCl [150.72; $\rho$ 0.91]	3.44 mmol	1.50 eq	0.74 mL
imidazole [68.08]	4.58 mmol	2.00 eq	313 mg

Allyl alcohol **152** (500 mg, 2.29 mmol, 1.00 eq) and imidazole (313 mg, 4.58 mmol, 2.00 eq) were dissolved in DMF (2.30 mL) and TIPSCl (0.74 mL, 3.44 mmol, 1.50 eq) was added at rt. After 20 h at rt the reaction was quenched by adding sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution (5 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 30:1) to obtain TIPS-allyl alcohol **153c** (829 mg, 2.21 mmol, 97%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.31 (*n*-pentane/MTBE 50:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 7.25 (d, 1H,  $J$ =8.0 Hz, 11-H), 7.15 (t, 1H,  $J$ =8.0 Hz, 11a-H), 6.73 (d, 1H,  $J$ =8.0 Hz, 5a-H), 4.64 (s, 2H, 13-H), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.71 (t, 2H,  $J$ =7.6 Hz, 7-H), 2.35 (q, 2H,  $J$ =7.2 Hz, 15-H), 2.22 (t, 2H,  $J$ =7.6 Hz, 8-H), 1.15-1.07 (m, 24H, TIPS, 16-H) ppm.

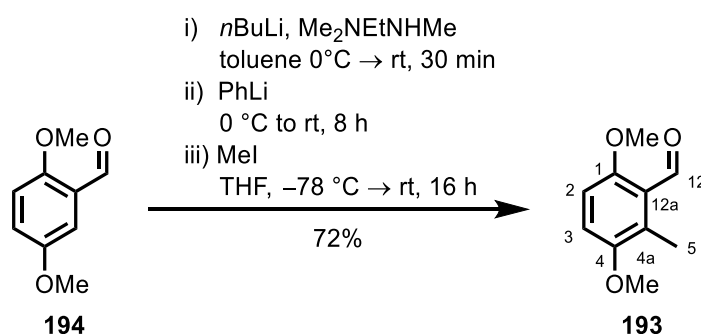
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 155.7 (6-C), 142.5 (9-C), 137.3 (10a-C), 129.0 (10-C), 126.3 (11a-C), 123.6 (6a-C), 117.2 (11-C), 108.6 (5a-C), 59.7 (13-C), 55.7

(OCH<sub>3</sub>), 27.8 (8-C), 27.1 (15-C), 20.4 (7-C), 18.3 (CHCH<sub>3</sub>), 12.3 (16-C), 12.2 (Si-CH) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. for C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 397.2533, found 397.2531.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2939 (w), 2889 (w), 2865 (s), 1598 (w), 1574 (m), 1465 (s), 1439 (w), 1376 (w), 1339 (w), 1306 (w), 1260 (s), 1216 (w), 1173 (w), 1148 (m), 1041 (s), 1012 (w), 996 (w), 919 (w), 882 (s), 817 (m), 804 (w), 777 (m), 753 (w), 719 (w), 680 (s), 655 (w), 502 (w) cm<sup>-1</sup>.

#### D.4.1.10 3,6-dimethoxy-2-methylbenzaldehyde (**193**)



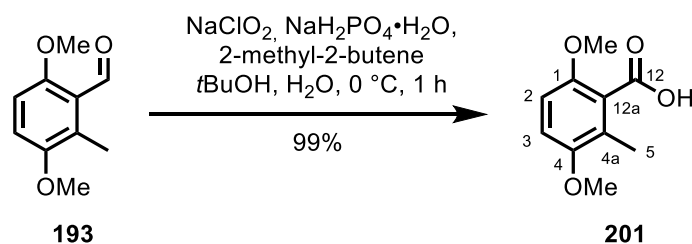
aldehyde <b>194</b> [166.17]	6.02 mmol	1.00 eq	1.00 g
diamine [102.18, ρ 0.79]	6.63 mmol	1.10 eq	0.86 mL
<i>n</i> BuLi [2.5 M in Hex]	6.32 mmol	1.05 eq	2.50 mL
PhLi [1.9 M in Bu <sub>2</sub> O]	18.1 mmol	3.00 eq	9.50 mL
methyl iodide [141.95, ρ 2.28]	36.1 mmol	6.00 eq	2.25 mL

Diamine (0.86 mL, 6.63 mmol, 1.10 eq) was dissolved in toluene (16 mL) and *n*BuLi (2.50 mL, 6.32 mmol, 1.05 eq) was added dropwise at 0 °C. After 30 min at rt aldehyde **194** (1.00 g, 6.02 mmol, 1.00 eq) was added at 0 °C and the mixture was allowed to warm to rt. Stirring was continued for 30 min and then PhLi (9.50 mL, 18.1 mmol, 3.00 eq) was added. The solution was stirred for 8 h at rt, then methyl iodide (2.25 mL, 36.1 mmol, 6.00 eq) and THF were added at -78 °C, the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirring continued for 16 h. The reaction was quenched by adding HCl (aq, 2 M, 100 mL) and stirred for 30 min at rt. The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 50 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 9:1 to 4:1) to obtain aldehyde **193** (774 mg, 4.30 mmol, 72%) as colourless solid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ= 10.6 (s, 1H, 12-H), 7.02 (d, 1H, *J*=8.9 Hz, 3-H), 6.78 (d, 1H, *J*=8.9 Hz, 2-H), 3.86 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 3H, 5-H) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[114]</sup>

#### D.4.1.11 3,6-dimethoxy-2-methylbenzoic acid (**201**)



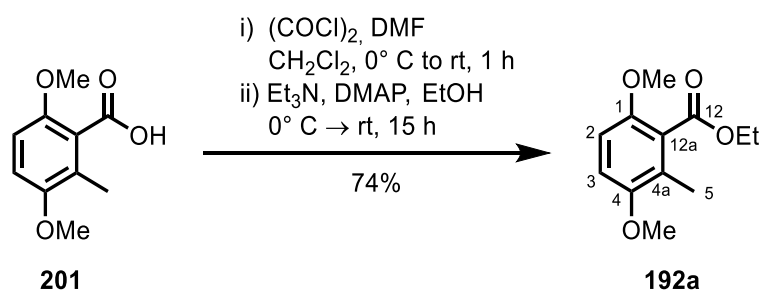
aldehyde <b>193</b> [180.20]	4.30 mmol	1.00 eq	774 mg
NaClO <sub>2</sub> [90.44, 80%]	8.60 mmol	2.00 eq	972 mg
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O [137.90]	21.5 mmol	5.00 eq	2.96 g
2-methyl-2-butene [70.13; ρ 0.66]	34.4 mmol	8.00 eq	3.70 mL

Aldehyde **193** (774 mg, 4.30 mmol, 1.00 eq) and 2-methyl-2-butene (3.70 mL, 34.4 mmol, 8.00 eq) was dissolved in *t*BuOH (43.0 mL) and a solution of NaClO<sub>2</sub> (972 mg, 8.60 mmol, 2.00 eq) and NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (2.96 g, 21.5 mmol, 5.00 eq) in H<sub>2</sub>O (8.60 mL) was added at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h and then acidified with HCl (aq, 2 M) to pH=2. The aqueous layer was extracted with MTBE (5 x 50 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to obtain benzoic acid **201** (840 mg, 4.28 mmol, 99%) as colourless solid.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ= 6.88 (d, 1H, *J*=8.9 Hz, 3-H), 6.77 (d, 1H, *J*=8.9 Hz, 2-H), 3.86 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, 5-H) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[114]</sup>



**D.4.1.12 ethyl 3,6-dimethoxy-2-methylbenzoate (192a)**

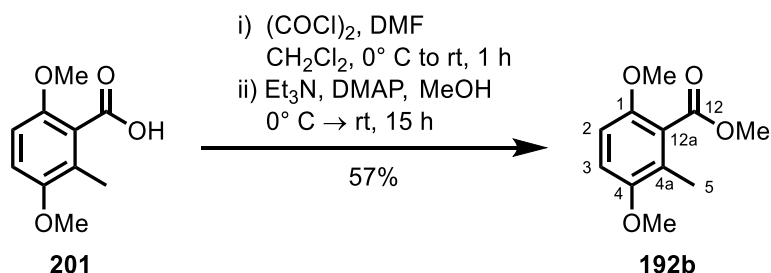
benzoic acid <b>201</b> [196.20]	4.30 mmol	1.00 eq	840 mg
oxalyl chloride [126.93; $\rho$ 1.48]	5.20 mmol	1.20 eq	0.44 ml
DMAP [122.17]	0.04 mmol	0.01 eq	5 mg
$\text{Et}_3\text{N}$ [101.19; $\rho$ 0.73]	12.9 mmol	3.00 eq	1.80 mL
EtOH [46.07; $\rho$ 0.79]	86.0 mmol	20.0 eq	5.00 mL

Benzoic acid **201** (840 mg, 4.30 mmol, 1.00 eq) and DMF (3 drops). was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (22 mL) and oxalyl chloride (0.44 mL, 5.20 mmol, 1.20 eq) was added at  $0^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 1 h at rt and then DMAP (5 mg, 0.04 mmol, 0.01 eq),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.80 mL, 12.9 mmol, 3.00 eq) and EtOH (5.00 mL, 86.0 mmol, 20.0 eq) were added at  $0^\circ\text{C}$ . After 15 h at rt the reaction was quenched by adding  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 20 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 9:1) to obtain ester **192a** (713 mg, 3.20 mmol, 74%) as colourless solid.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ = 6.80 (d, 1H,  $J$ =8.9 Hz, 3-H), 6.70 (d, 1H,  $J$ =8.9 Hz, 2-H), 4.40 (q, 2H,  $J$ =7.2 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (s, 3H, 1- $\text{OCH}_3$ ), 2.15 (s, 3H, 5-H), 1.38 (t, 3H,  $J$ =7.2 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[114]</sup>

## D.4.1.13 methyl 3,6-dimethoxy-2-methylbenzoate



benzoic acid <b>201</b> [196.20]	51.0 mmol	1.00 eq	10.0 g
oxalyl chloride [126.93; ρ 1.48]	61.0 mmol	1.20 eq	5.30 ml
DMAP [122.17]	0.51 mmol	0.01 eq	62 mg
Et <sub>3</sub> N [101.19; ρ 0.73]	153 mmol	3.00 eq	21.0 mL
MeOH [32.04; ρ 0.79]	1.02 mol	20.0 eq	41.0 mL

Benzoic acid **201** (10.0 g, 51.0 mmol, 1.00 eq) and DMF (0.20 mL) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (255 mL) and oxalyl chloride (5.30 mL, 61.0 mmol, 1.20 eq) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt and then DMAP (62 mg, 0.51 mmol, 0.01 eq), Et<sub>3</sub>N (21.0 mL, 153 mmol, 3.00 eq) and EtOH (41.0 mL, 1.02 mol, 20.0 eq) were added at 0 °C. After 15 h at rt the reaction was quenched by adding H<sub>2</sub>O (200 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 200 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 10:1) to obtain ester **192b** (5.97 g, 28.4 mmol, 57%) as colourless solid.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.52 (*n*-pentane/MTBE 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 6.81 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, 3-H), 6.71 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, 2-H), 3.91 (s, 3H, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, 5-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 168.7 (12-C), 152.0 (4-C), 150.2 (1-C), 125.5 (4a-C), 111.9 (3-C), 109.1 (2-C, 12a-C), 56.5 (4-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (1-OCH<sub>3</sub>), 52.4 (12-OCH<sub>3</sub>), 13.1 (5-C) ppm.

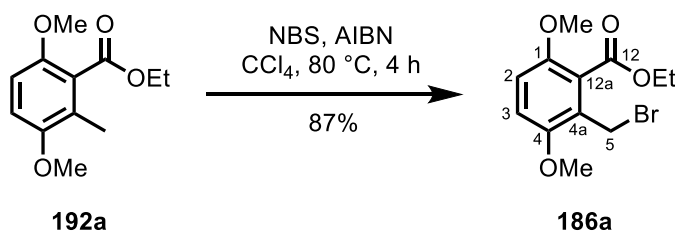
**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>H [M-H]<sup>+</sup>: 211.0965, found 211.0965.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2999 (w), 2950 (w), 2837 (w), 1731 (s), 1703 (w), 1639 (w), 1598 (w), 1483 (s), 1439 (w), 1370 (w), 1345 (w), 1266 (s), 1246 (w), 1196 (w), 1150

(w), 1068 (s), 1004 (w), 935 (w), 887 (w), 855 (w), 802 (m), 751 (w), 712 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**m.p.:** 72 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### D.4.1.14 ethyl 2-(bromomethyl)-3,6-dimethoxybenzoate (**186a**)

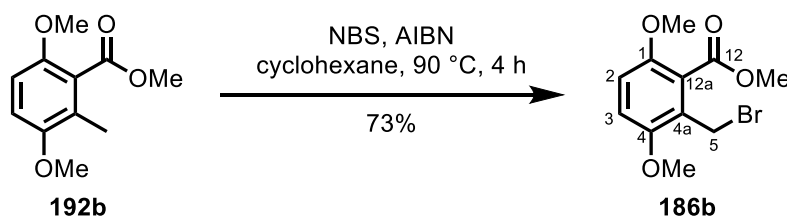


ester <b>192a</b> [224.25]	3.20 mmol	1.00 eq	710 mg
AIBN [164.21]	0.06 mmol	0.02 eq	11 mg
NBS [177.19]	3.30 mmol	1.01 eq	573 mg

Ester **192a** (710 mg, 3.20 mmol, 1.00 eq), AIBN (11 mg, 0.06 mmol, 0.02 eq) and NBS (573 mg, 3.30 mmol, 1.01 eq) were dissolved in  $\text{CCl}_4$  (6.40 mL) and heated to 80 °C for 4 h. The hot suspension was filtered through celite and washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 5:1) to obtain ester **186a** (842 mg, 2.80 mmol, 87%) as yellow solid.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$ = 6.88 (s, 2H, 3-H, 2-H), 4.55 (s, 2H, 5-H), 4.45 (q, 2H,  $J$ =7.2 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.87 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3H, 1- $\text{OCH}_3$ ), 1.42 (t, 3H,  $J$ =7.2 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

The analytical data matches the literature known values.<sup>[114]</sup>

**D.4.1.15 methyl 2-(bromomethyl)-3,6-dimethoxybenzoate (186b)**

ester <b>192b</b> [210.23]	28.4 mmol	1.00 eq	5.97 g
AIBN [164.21]	0.57 mmol	0.02 eq	93 mg
NBS [177.19]	28.7 mmol	1.01 eq	5.11 g

Ester **192b** (5.97 g, 28.4 mmol, 1.00 eq), AIBN (93 mg, 0.57 mmol, 0.02 eq) and NBS (5.11 g, 28.7 mmol, 1.01 eq) was dissolved in cyclohexane (60 mL) and heated to 90 °C for 5 h. The solution was cooled to rt and quenched by adding H<sub>2</sub>O (50 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 50 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 4:1) to obtain ester **186b** (5.97 g, 20.7 mmol, 73%) as lightly yellow solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.34 (*n*-pentane/MTBE 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 6.89 (d, 1H,  $J$ =9.0 Hz, 3-H), 6.87 (d, 1H,  $J$ =9.0 Hz, 2-H), 4.54 (s, 2H, 5-H), 3.96 (s, 3H, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>) ppm.

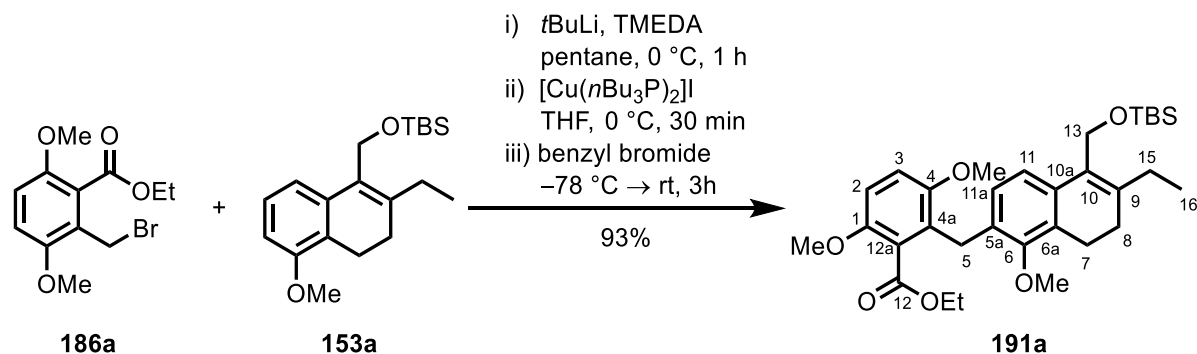
**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 167.5 (12-C), 151.8 (4-C), 150.6 (1-C), 125.1 (4a-C), 124.9 (12a-C), 113.3 (3-C), 113.0 (2-C), 56.8 (1-OCH<sub>3</sub>), 56.6 (4-OCH<sub>3</sub>), 52.7 (12-OCH<sub>3</sub>), 24.5 (5-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>4</sub>H [M-H]<sup>+</sup>: 289.0070, found 289.0070.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3002 (w), 2949 (w), 2838 (w), 1728 (s), 1658 (w), 1594 (w), 1484 (s), 1436 (m), 1358 (w), 1281 (s), 1250 (w), 1219 (w), 1197 (w), 1160 (w), 1123 (m), 1058 (s), 945 (w), 903 (w), 838 (w), 806 (w), 715 (m), 623 (w), 569 (w), 527 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.:** 84 °C (MTBE).

**D.4.1.16 ethyl 2-((5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-ethyl-1-methoxy-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)-3,6-dimethoxybenzoate (**191a**)**



benzyl bromide <b>186a</b> [303.15]	0.42 mmol	1.00 eq	128 mg
dihydronaphthalene <b>153a</b> [332.32]	0.46 mmol	1.10 eq	153 mg
TMEDA [166.20; $\rho$ 0.77]	0.46 mmol	1.10 eq	99 $\mu$ L
<i>t</i> BuLi [2.3 M in <i>n</i> -pentane]	0.55 mmol	1.30 eq	0.24 mL
CuI [190.44]	0.42 mmol	1.00 eq	80 mg
<i>n</i> Bu <sub>3</sub> P [202.32; $\rho$ 0.81]	0.93 mmol	2.20 eq	0.23 mL

Dihydronaphthalene **153a** (153 mg, 0.46 mmol, 1.10 eq) and TMEDA (99  $\mu$ L, 0.46 mmol, 1.10 eq) were dissolved in *n*-pentane (1.5 mL) and *t*BuLi (0.24 mL, 0.55 mmol, 1.30 eq) was added dropwise at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h, then freshly prepared [Cu(*n*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>]I (CuI (80 mg, 0.42 mmol, 1.00 eq) and *n*Bu<sub>3</sub>P (0.23 mL, 0.93 mmol, 2.20 eq) dissolved in THF (1.00 mL)) was added at 0 °C and stirring was continued for 30 min. At -78 °C benzyl bromide **186a** (128 mg, 0.42 mmol, 1.00 eq) in THF (0.50 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 3 h at rt the reaction was quenched by adding sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (5 mL), the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (cyclohexane/MTBE 5:1) to obtain ester **191a** (217 mg, 0.93 mmol, 93%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.37 (*n*-pentane/MTBE 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 7.08 (d, 1H,  $J$ =8.2 Hz, 11-H), 6.86 (d, 1H,  $J$ =8.9 Hz, 3-H), 6.80 (d, 1H,  $J$ =8.9 Hz, 2-H), 6.67 (d, 1H,  $J$ =8.2 Hz, 11a-H), 4.47 (s, 2H, 13-H), 4.22 (q, 2H,  $J$ =7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 2H, 5-H), 3.81 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 2.75 (dd, 2H,  $J$ =7.3 Hz,  $J$ =8.5 Hz,

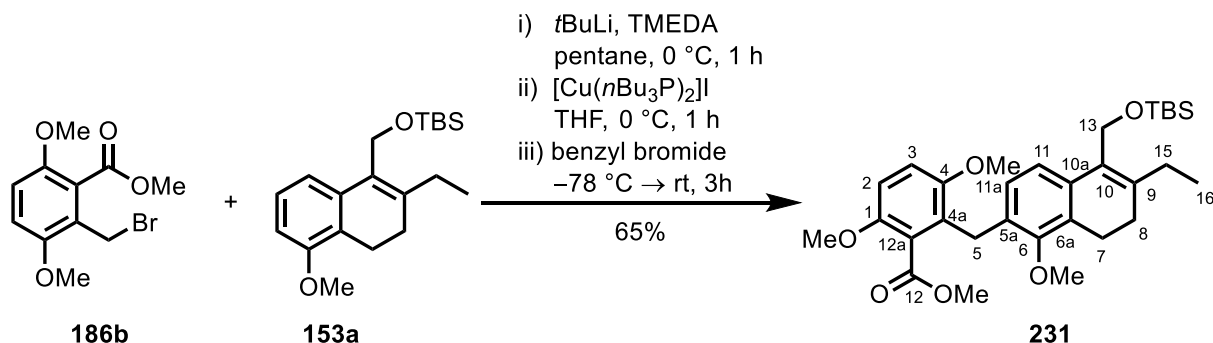
7-H), 2.31 (q, 2H,  $J=7.3$  Hz, 15-H), 2.22 (dd, 2H,  $J=7.3$  Hz,  $J=8.5$  Hz, 8-H), 1.14 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.07 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz, 16-H), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.07 (s, 6H, 2x  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 168.0 (12-C), 154.3 (6-C), 152.2 (4-C), 150.2 (1-C), 142.1 (9-C), 135.6 (10a-C), 130.9 (5a-C), 128.9 (10-C), 127.8 (4a-C), 127.5 (6a-C), 126.7 (11a-C), 126.7 (12a-C), 119.5 (11-C), 112.4 (3-C), 109.9 (2-C), 61.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.3 (6- $\text{OCH}_3$ ), 59.3 (13-C), 56.4 (1- $\text{OCH}_3$ , 4- $\text{OCH}_3$ ), 28.1 (8-C), 27.0 (15-C), 27.0 (5-C), 26.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.5 (7-C), 18.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 13.6 (16-C), -5.1 (2x  $\text{SiCH}_3$ ) ppm.

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{SiNa}$   $[\text{M}-\text{Na}]^+$ : 577.2956, found 577.2949.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2954 (w), 2930 (m), 2856 (w), 1726 (m), 1480 (m), 1463 (w), 1437 (w), 1364 (w), 1257 (s), 1212 (w), 1172 (w), 1141 (w), 1061 (s), 1025 (w), 1007 (w), 959 (w), 939 (w), 909 (w), 835 (m), 808 (w), 775 (w), 730 (s), 646 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**D.4.1.17 methyl 2-(((5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-ethyl-1-methoxy-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)-3,6-dimethoxybenzoate (231)**



benzyl bromide <b>186b</b> [289.13]	0.55 mmol	1.00 eq	159 mg
dihydronaphthalene <b>153a</b> [332.32]	0.60 mmol	1.10 eq	200 mg
TMEDA [166.20; $\rho$ 0.77]	0.60 mmo	1.10 eq	0.13 mL
$t\text{BuLi}$ [1.7 M in $n$ -pentane]	0.71 mmol	1.30 eq	0.42 mL
$\text{CuI}$ [190.44]	0.55 mmol	1.00 eq	105 mg
$\text{nBu}_3\text{P}$ [202.32; $\rho$ 0.81]	1.20 mmol	2.20 eq	0.30 ml

Dihydronaphthalene **153a** (200 mg, 0.60 mmol, 1.10 eq) and TMEDA (0.13mL, 0.60 mmol, 1.10 eq) were dissolved in  $n$ -pentane (1.80 mL) and  $t\text{BuLi}$  (0.42 mL, 0.42 mmol, 1.30 eq) was

added dropwise at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h, then freshly prepared [Cu(*n*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>]I (CuI (105 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq) and *n*Bu<sub>3</sub>P (0.30 mL, 1.20 mmol, 2.20 eq) dissolved in THF (1.80 mL)) was added at 0 °C and stirring was continued for 1 h. At –78 °C benzyl bromide **186b** (159 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq) in THF (1.50 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 4 h at rt the reaction was quenched by adding sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (10 mL), the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 5:1) to obtain ester **231** (193 mg, 0.36 mmol, 65%) as colourless oil.

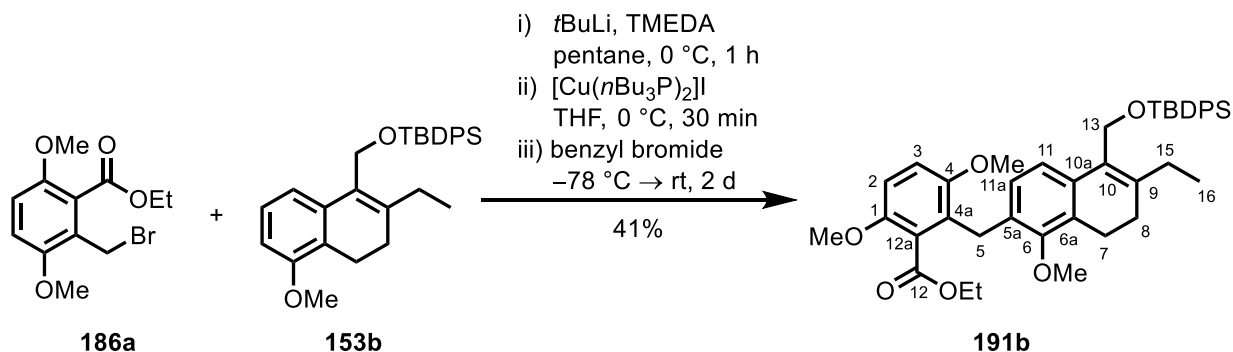
**TLC:**  $R_f$  = 0.25 (5:1 *n*-pentane/MTBE).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.08 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, 11-H), 6.87 (d, 1H,  $J$  = 9.0 Hz, 3-H), 6.80 (d, 1H,  $J$  = 9.0 Hz, 2-H), 6.66 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, 11a-H), 4.48 (s, 2H, 13-H), 3.98 (s, 2H, 5-H), 3.80 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 2.75 (dd, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 8.5 Hz, 7-H), 2.31 (q, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, 15-H), 2.22 (dd, 2H,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 8.5 Hz, 8-H), 1.07 (t, 3-H,  $J$  = 7.5 Hz, 16-H), 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6H, 2x SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 168.3 (12-C), 154.3 (6-C), 152.1 (4-C), 150.2 (1-C), 142.0 (9-C), 135.5 (10a-C), 130.8 (5a-C), 128.8 (10-C), 127.9 (4a-C), 127.4 (6a-C), 126.6 (11a-C), 126.1 (12a-C), 119.4 (11-C), 112.5 (3-C), 109.7 (2-C), 60.2 (6-OCH<sub>3</sub>), 59.2 (13-C), 56.3 (1-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (4-OCH<sub>3</sub>), 52.2 (12-OCH<sub>3</sub>), 27.9 (8-C), 26.9 (15-C), 26.9 (5-C), 26.0(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.4 (7-C), 18.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.5 (16-C), -5.2 (2x SiCH<sub>3</sub>) ppm.

**HR-MS:** (ESI+) C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 563.2799, found : 563.2798.

**D.4.1.18 ethyl 2-((5-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6-ethyl-1-methoxy-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)-3,6-dimethoxybenzoate (191b)**



benzyl bromide <b>186a</b> [303.15]	0.20 mmol	1.00 eq	60 mg
dihydronaphthalene <b>153b</b> [456.70]	0.22 mmol	1.10 eq	100 mg
TMEDA [166.20; $\rho$ 0.77]	0.22 mmol	1.10 eq	47 $\mu$ L
<i>t</i> BuLi [1.9 M in <i>n</i> -pentane]	0.29 mmol	1.30 eq	0.15 mL
CuI [190.44]	0.20 mmol	1.00 eq	38 mg
<i>n</i> Bu <sub>3</sub> P [202.32; $\rho$ 0.81]	0.44 mmol	2.20 eq	0.11 mL

Dihydronaphthalene **186a** (100 mg, 0.22 mmol, 1.10 eq) and TMEDA (47  $\mu$ L, 0.22 mmol, 1.10 eq) were dissolved in *n*-pentane (1.00 mL) and *t*BuLi (0.15 mL, 0.29 mmol, 1.30 eq) was added dropwise at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h, then freshly prepared [Cu(*n*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>]I (CuI (38 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq) and *n*Bu<sub>3</sub>P (0.11 mL, 0.44 mmol, 2.20 eq) dissolved in THF (0.80 mL)) was added at 0 °C and stirring was continued for 30 min. At -78 °C benzyl bromide **186a** (60 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq) in THF (0.80 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 2 d at rt the reaction was quenched by adding sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (5 mL), the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 6:1) to obtain ester (55 mg, 0.08 mmol, 41%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.32 (*n*-pentane/MTBE 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 7.69-7.65 (m, 4H, *o*CH TBDPS), 7.43-7.37 (m, 2H, *p*CH TBDPS), 7.37-7.32 (m, 4H, *m*CH TBDPS), 7.22 (d, 1H,  $J$ =8.1 Hz, 11-H), 6.88 (d, 1H,  $J$ =9.0 Hz, 3-H), 6.81 (d, 1H,  $J$ =9.0 Hz, 2-H), 6.70 (d, 1H,  $J$ =8.2 Hz, 11a-H), 4.50 (s, 2H, 13-H), 4.22 (q, 2H,  $J$ =7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 2H, 5-H),



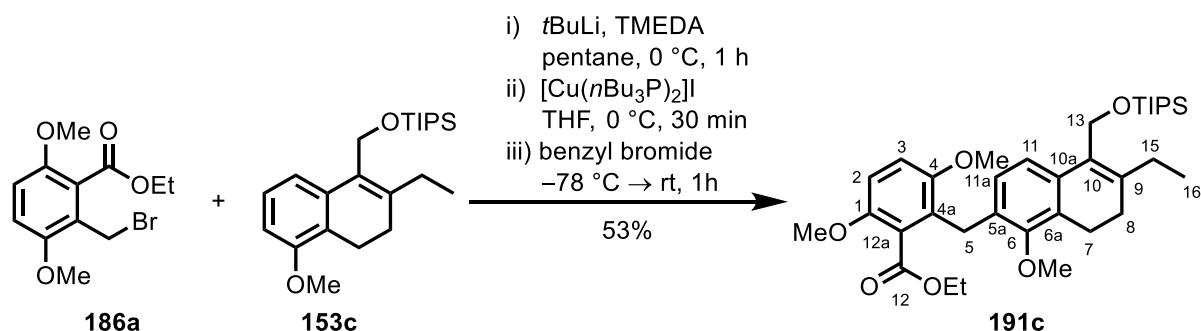
3.82 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 2.72 (t, 2H,  $J=7.7$  Hz, 7-H), , 2.21 (t, 2H,  $J=7.7$  Hz, 8-H), 1.94 (q, 2H,  $J=7.5$  Hz, 15-H), 1.13 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.84 (t, 3H,  $J=7.5$  Hz, 16-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 168.0 (12-C), 154.3 (6-C), 152.3 (4-C), 150.3 (1-C), 141.9 (9-C), 136.0 (*o*CH TBDPS), 135.6 (10a-C), 134.0 (SiC), 130.9 (5a-C), 129.7 (*p*CH TBDPS), 128.6 (10-C), 127.9 (4a-C), 127.8 (*m*CH TBDPS), 127.6 (6a-C), 126.7 (11a-C), 126.7 (12a-C), 120.1 (11-C), 112.5 (3-C), 109.9 (2-C), 61.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.3 (6-OCH<sub>3</sub>), 60.1 (13-C), 56.5 (1-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>), 28.0 (8-C), 27.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.8 (15-C), 26.8 (5-C), 21.6 (7-C), 19.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 14.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.4 (16-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>42</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 701.3269, found 701.3262.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3070 (w), 2959 (w), 2931 (m), 2857 (w), 2835 (w), 1728 (m), 1598 (w), 1481 (m), 1463 (w), 1428 (w), 1390 (w), 1364 (w), 1278 (w), 1259 (s), 1200 (w), 1141 (w), 1105 (w), 1062 (s), 1021 (w), 959 (w), 940 (w), 909 (m), 862 (w), 799 (s), 731 (m), 701 (s), 647 (w), 610 (m), 503 (s), 488 (w), 430 (w) cm<sup>-1</sup>.

**D.4.1.19 ethyl 2-((6-ethyl-1-methoxy-5-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)-3,6-dimethoxybenzoate (**191c**)**



benzyl bromide <b>186a</b> [303.15]	0.30 mmol	1.00 eq	91 mg
dihydronaphthalene <b>153c</b> [374.64]	0.33 mmol	1.10 eq	122 mg
TMEDA [166.20; $\rho$ 0.77]	0.33 mmol	1.10 eq	49 $\mu$ L
<i>t</i> BuLi [1.9 M in <i>n</i> -pentane]	0.38 mmol	1.30 eq	0.20 mL
CuI [190.44]	0.30 mmol	1.00 eq	57 mg
<i>n</i> Bu <sub>3</sub> P [202.32; $\rho$ 0.81]	0.66 mmol	2.20 eq	0.16 mL

Dihydronaphthalene **153c** (122 mg, 0.33 mmol, 1.10 eq) and TMEDA (49  $\mu$ L, 0.33 mmol, 1.10 eq) were dissolved in *n*-pentane (0.50 mL) and *t*BuLi (0.20 mL, 0.38 mmol, 1.30 eq) was added dropwise at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h, then freshly prepared [Cu(*n*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>]I (CuI (57 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq) and *n*Bu<sub>3</sub>P (0.16 mL, 0.66 mmol, 2.20 eq) dissolved in THF (0.50 mL)) was added at 0 °C and stirring was continued for 30 min. At -78 °C benzyl bromide **186a** (91 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq) in THF (0.50 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 1 h at rt the reaction was quenched by adding sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (5 mL), the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 6:1) to obtain ester **191c** (96 mg, 0.16 mmol, 53%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.37 (*n*-pentane/MTBE 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 7.17 (d, 1H,  $J$ =8.1 Hz, 11-H), 6.86 (d, 1H,  $J$ =8.9 Hz, 3-H), 6.80 (d, 1H,  $J$ =8.9 Hz, 2-H), 6.68 (d, 1H,  $J$ =8.2 Hz, 11a-H), 4.57 (s, 2H, 13-H), 4.22 (q, 2H,  $J$ =7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 2H, 5-H), 3.81 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 2.75 (dd, 2H,  $J$ =7.3 Hz,  $J$ =8.5 Hz,

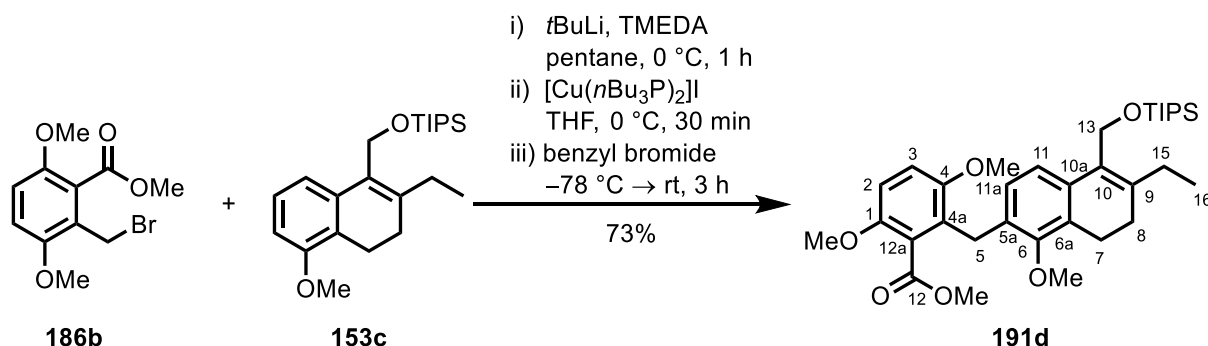
7-H), 2.32 (q, 2H,  $J=7.3$  Hz, 15-H), 2.21 (dd, 2H,  $J=7.3$  Hz,  $J=8.5$  Hz, 8-H), 1.14 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.12-1.03 (m, 24H, 16-H, TIPS) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 168.0 (12-C), 154.3 (6-C), 152.2 (4-C), 150.2 (1-C), 141.7 (9-C), 135.7 (10a-C), 130.8 (5a-C), 129.1 (10-C), 127.8 (4a-C), 127.6 (6a-C), 126.7 (11a-C), 126.7 (12a-C), 119.9 (11-C), 112.5 (3-C), 109.9 (2-C), 61.4 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.3 (6- $\text{OCH}_3$ ), 59.6 (13-C), 56.4 (1- $\text{OCH}_3$ , 4- $\text{OCH}_3$ ), 28.0 (8-C), 27.0 (15-C), 27.0 (5-C), 21.5 (7-C), 18.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 14.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 13.6 (16-C), 12.2 (SiCH) ppm.

**HR-MS:** (ESI $^{+}$ ):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{SiNa}$   $[\text{M}-\text{Na}]^{+}$ : 619.3425, found 619.3424.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2937 (m), 2865 (w), 1729 (m), 1598 (w), 1481 (m), 1462 (w), 1367 (w), 1276 (w), 1260 (s), 1201 (w), 1141 (w), 1061 (s), 1026 (w), 959 (w), 918 (w), 882 (m), 828 (w), 801 (m), 717 (w), 683 (m), 657 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**D.4.1.20 methyl 2-(((6-ethyl-1-methoxy-5-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)-3,6-dimethoxybenzoate (191d)**



benzyl bromide <b>186b</b> [289.10]	6.41 mmol	1.00 eq	1.85 g
dihydronaphthalene <b>153c</b> [374.64]	7.05 mmol	1.10 eq	2.64 g
TMEDA [166.20; $\rho$ 0.77]	7.05 mmol	1.10 eq	1.50 mL
$t\text{BuLi}$ [1.7 M in $n$ -pentane]	7.67 mmol	1.30 eq	4.50 mL
$\text{CuI}$ [190.44]	6.41 mmol	1.00 eq	1.22 g
$n\text{Bu}_3\text{P}$ [202.32; $\rho$ 0.81]	14.1 mmol	2.20 eq	3.30 mL

Dihydronaphthalene **153c** (2.64 g, 7.05 mmol, 1.10 eq) and TMEDA (1.50 mL, 7.05 mmol, 1.10 eq) were dissolved in  $n$ -pentane (23 mL) and  $t\text{BuLi}$  (4.50 mL, 7.67 mmol, 1.30 eq) was added dropwise at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The reaction was stirred at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 1 h, then freshly prepared

[Cu(*n*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>]I (CuI (1.22 g, 6.41 mmol, 1.00 eq) and *n*Bu<sub>3</sub>P (3.30 mL, 14.1 mmol, 2.20 eq) dissolved in THF (21 mL) was added at 0 °C and stirring was continued for 30 min. At –78 °C benzyl bromide **186b** (1.85 g, 6.41 mmol, 1.00 eq) in THF (17 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 3 h at rt the reaction was quenched by adding sat. NH<sub>4</sub>Cl-solution (30 mL), the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 30 mL), the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 4:1) to obtain ester **191d** (2.73 g, 4.70 mmol, 73%) as colourless solid.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.43 (*n*-pentane/MTBE 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 7.17 (d, 1H, *J*=8.1 Hz, 11-H), 6.87 (d, 1H, *J*=8.9 Hz, 3-H), 6.80 (d, 1H, *J*=8.9 Hz, 2-H), 6.67 (d, 1H, *J*=8.2 Hz, 11a-H), 4.58 (s, 2H, 13-H), 3.98 (s, 2H, 5-H), 3.81 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 2.75 (dd, 2H, *J*=7.3 Hz, *J*=8.5 Hz, 7-H), 2.33 (q, 2H, *J*=7.3 Hz, 15-H), 2.22 (dd, 2H, *J*=7.3 Hz, *J*=8.5 Hz, 8-H), 1.15-1.02 (m, 24H, 16-H, TIPS) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 168.4 (12-C), 154.4 (6-C), 152.2 (4-C), 150.2 (1-C), 141.7 (9-C), 135.7 (10a-C), 130.8 (5a-C), 129.1 (10-C), 128.1 (4a-C), 127.6 (6a-C), 126.6 (11a-C), 126.1 (12a-C), 119.9 (11-C), 112.6 (3-C), 109.8 (2-C), 60.3 (6-OCH<sub>3</sub>), 59.6 (13-C), 56.4 (1-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>), 52.3 (12-OCH<sub>3</sub>), 28.0 (8-C), 27.1 (15-C), 27.0 (5-C), 21.5 (7-C), 18.3 (6x CH<sub>3</sub>CH), 13.6 (16-C), 12.2 (Si-CH) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. for C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 605.3269, found 605.3271.

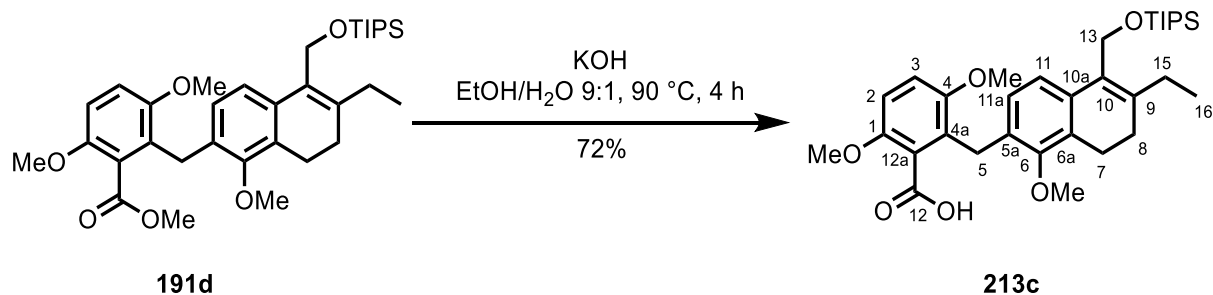
**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2940 (m), 2865 (w), 1734 (s), 1597 (w), 1481 (m), 1462 (w), 1436 (w), 1386 (w), 1320 (w), 1281 (w), 1260 (m), 1206 (w), 1140 (w), 1063 (s), 1028 (w), 881 (w), 828 (w), 800 (w), 717 (w), 683 (m), 655 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.** 100 °C (MTBE).



**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2932 (m), 2856 (w), 2835 (w), 1705 (m), 1598 (w), 1480 (s), 1461(w), 1436 (w), 1389 (w), 1364 (w), 1255 (s), 1200 (w), 1140 (m), 1061(s), 1022 (w), 987 (w), 958 (w), 942 (w), 918 (w), 834 (m), 803 (w), 774 (w), 715 (m), 669 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**D.4.1.22 2-((6-ethyl-1-methoxy-5-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-7,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl)-3,6-dimethoxybenzoic acid (213c)**



ester <b>191d</b> [582.88]	2.60 mmol	1.00 eq	1.52 g
KOH [56.11]	52.0 mmol	20.0 eq	2.91 g

Ester **191d** (1.52 g, 2.60 mmol, 1.00 eq) and KOH (2.91 g, 52.0 mmol, 20.0 eq) were suspended in EtOH/H<sub>2</sub>O (9:1, 13 ml) and heated to 90 °C for 4 h. Then the reaction was cooled to rt and quenched by adding HCl (aq, 2 M, 20 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 20 mL), the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 1:2) to obtain acid **213c** (1.06 g, 1.87 mmol, 72%) as colourless solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.13 (*n*-pentane/MTBE 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 7.20 (d, 1H,  $J$ =8.1 Hz, 11-H), 6.87 (d, 1H,  $J$ =8.9 Hz, 3-H), 6.82 (d, 1H,  $J$ =8.9 Hz, 2-H), 6.76 (d, 1H,  $J$ =8.2 Hz, 11a-H), 4.59 (s, 2H, 13-H), 4.08 (s, 2H, 5-H), 3.84 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 2.70 (dd, 2H,  $J$ =7.3 Hz,  $J$ =8.5 Hz, 7-H), 2.32 (q, 2H,  $J$ =7.3 Hz, 15-H), 2.19 (dd, 2H,  $J$ =7.3 Hz,  $J$ =8.5 Hz, 8-H), 1.18-1.03 (m, 24H, 16-H, TIPS) ppm.

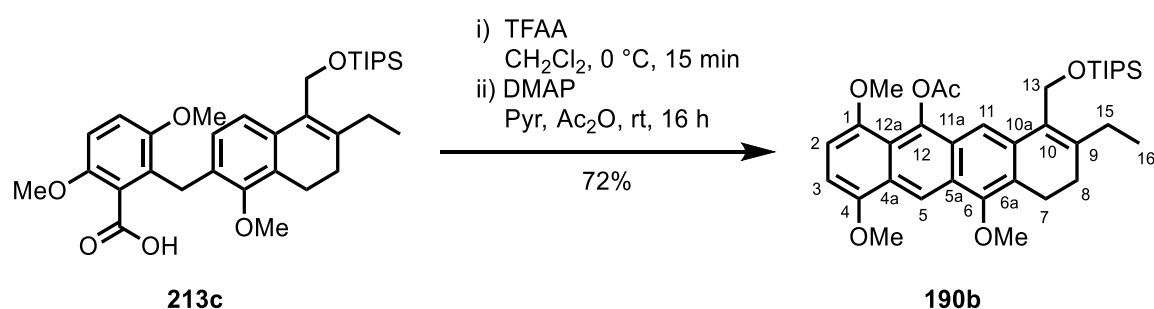
**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 169.7 (12-C), 154.2 (6-C), 152.6 (4-C), 150.5 (1-C), 141.7 (9-C), 136.0 (10a-C), 130.7 (5a-C), 129.0 (10-C), 128.7 (4a-C), 127.8 (6a-C), 127.3 (11a-C), 125.0 (12a-C), 120.2 (11-C), 113.1 (3-C), 110.2 (2-C), 60.4 (6-

OCH<sub>3</sub>), 59.6 (13-C), 56.7 (1-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (4-OCH<sub>3</sub>), 28.6 (5-C), 27.9 (8-C), 26.9 (15-C), 21.6 (7-C), 18.3 (CH<sub>3</sub>CH), 13.6 (16-C), 12.3 (CH<sub>3</sub>CH) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. for C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 591.3112, found 591.3121.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2939 (m), 2865 (w), 1698 (m), 1597 (w), 1480 (m), 1462 (w), 1436 (w), 1387 (w), 1292 (w), 1257 (s), 1204 (w), 1142 (m), 1061 (s), 1026 (w), 958 (w), 909 (w), 881 (m), 828 (w), 801 (m), 732 (s), 683 (m), 652 (w) cm<sup>-1</sup>.

**D.4.1.23 8-ethyl-1,4,11-trimethoxy-7-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-9,10-dihydrotetracen-5-yl acetate (**190b**)**



acid <b>213c</b> [568.83]	2.90 mmol	1.00 eq	1.67 g
TFAA [210.03, $\rho$ 1.51]	4.20 mmol	2.00 eq	0.59 mL
DMAP [122.17]	0.29 mmol	0.10 eq	26 mg

Acid **213c** (1.67 g, 2.90 mmol, 1.00 eq) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mL) and TFAA (0.59 mL, 4.20 mmol, 2.00 eq) was added at 0 °C. After 15 min at 0 °C the reaction mixture was concentrated under fine vacuum. When all volatile reagents were evaporated (about 1 h) DMAP (26 mg, 0.29 mmol, 0.10 eq), pyridine (10.5 mL) and Ac<sub>2</sub>O (10.5 mL) were added and the mixture was stirred for 16 h at rt. The reaction was quenched by adding HCl (aq, 2 M, 30 mL), the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 30 mL), the combined organic layers were washed with sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution, H<sub>2</sub>O and brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 4:1) to obtain ester **190b** (1.26 g, 2.10 mmol, 72%) as yellow foam.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.31 (*n*-pentane/MTBE 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 8.87 (s, 1H, 5-H), 7.96 (s, 1H, 11-H), 6.63 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, 2-H), 6.57 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, 3-H), 4.83 (s, 2H, 13-H), 4.02 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 2.99 (brs, 2H, 7-H), 2.49

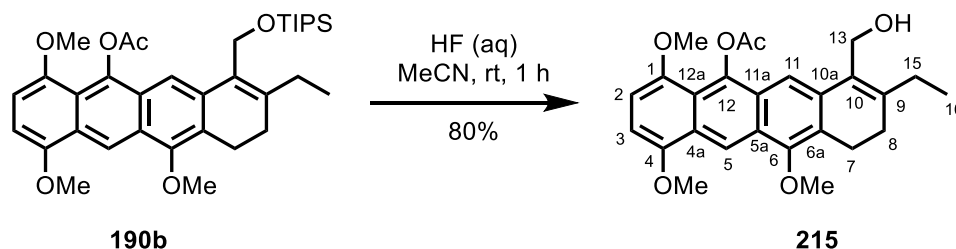
(s, 3H, OAc), 2.43 (brs, 2H, 15-H), 2.34 (t, 2H,  $J=7.2$  Hz, 8-H), 1.17-1.10 (m, 24H, 16-H, TIPS) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 170.2 (OCCH<sub>3</sub>), 151.4 (6-C), 150.1 (4-C), 149.0 (1-C), 144.7 (9-C), 142.3 (12-C), 135.5 (10a-C), 130.1 (10-C), 126.1 (5a-C), 126.1 (4a-C), 125.9 (11a-C), 125.7 (6a-C), 117.4 (12a-C), 113.1 (5-C), 111.7 (11-C), 104.1 (2-C), 101.3 (3-C), 61.6 (6-OCH<sub>3</sub>), 59.4 (13-C), 56.6 (1-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (4-OCH<sub>3</sub>), 28.1 (8-C), 27.6 (15-C), 22.1 (7-C), 21.2 (OCCH<sub>3</sub>), 18.4 (6x CH<sub>3</sub>CH), 13.3 (16-C), 12.4 (3x CH<sub>3</sub>CH) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 615.3112, found 615.3103.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2937 (m), 2891 (w), 2864 (w), 2835 (w), 1768 (m), 1624 (m), 1577 (w), 1531 (w), 1459 (m), 1356 (s), 1295 (w), 1252 (m), 1198 (s), 1147 (w), 1112 (w), 1081 (w), 1040 (s), 1008 (w), 990 (w), 952 (w), 921 (w), 881 (m), 803 (m), 730 (w), 680 (m), 656 (w), 584 (w), 548 (w), 461 (w) cm<sup>-1</sup>.

**D.4.1.248-ethyl-7-(hydroxymethyl)-1,4,11-trimethoxy-9,10-dihydrotetracen-5-yl acetate (215)**



<b>190b</b> [592.85]	1.42 mmol	1.00 eq	842 mg
HF [46 M in H <sub>2</sub> O]	14.2 mmol	10.0 eq	0.31 mL

Protected alcohol **190b** (842 mg, 1.42 mmol, 1.00 eq) was dissolved in MeCN (28 mL) and HF (0.31 mL, 14.2 mmol, 10.0 eq) was added. After 1 h at rt the reaction was quenched by adding sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution. (25.0 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 30 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 1:2) to obtain allylic alcohol **215** (495 mg, 1.13 mmol, 80%) as yellow foam.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.20 (*n*-pentane/MTBE 1:2).



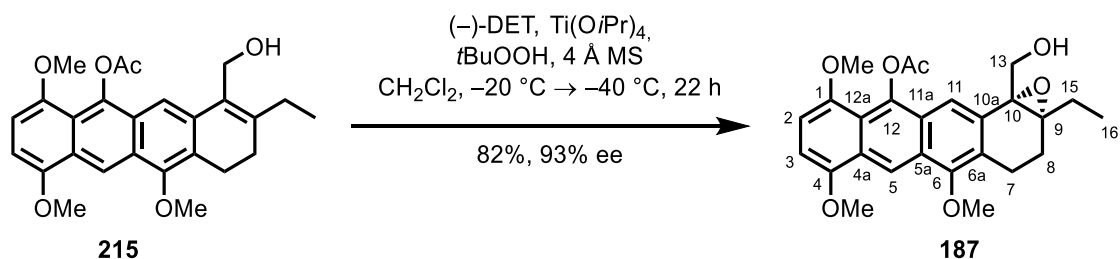
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 8.88 (s, 1H, 5-H), 7.90 (s, 1H, 11-H), 6.65 (d, 1H,  $J$ =8.3 Hz, 2-H), 6.59 (d, 1H,  $J$ =8.3 Hz, 3-H), 4.74 (s, 2H, 13-H), 4.02 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 2.99 (brs, 2H, 7-H), 2.54 (s, 3H, OAc), 2.44 (q, 2H,  $J$ =7.8 Hz, 15-H), 2.37 (t, 2H,  $J$ =7.4 Hz, 8-H), 1.40 (brs, 1H, OH), 1.15 (t, 3H,  $J$ =7.8 Hz, 16-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 170.3 (OCCH<sub>3</sub>), 151.9 (6-C), 150.6 (4-C), 149.1 (1-C), 146.4 (9-C), 142.3 (12-C), 134.8 (10a-C), 129.8 (10-C), 126.3 (5a-C), 126.1 (4a-C), 125.8 (11a-C), 125.3 (6a-C), 117.7 (12a-C), 113.3 (5-C), 110.8 (11-C), 104.3 (2-C), 101.5 (3-C), 61.6 (6-OCH<sub>3</sub>), 59.0 (13-C), 56.6 (1-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (4-OCH<sub>3</sub>), 28.3 (8-C), 27.7 (15-C), 22.1 (7-C), 21.2 (OCCH<sub>3</sub>), 13.8 (16-C), ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>Na [M-Na]<sup>+</sup>: 459.1778, found 459.1771.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3569 (w), 2934 (w), 2832 (w), 1750 (m), 1624 (m), 1577 (w), 1532 (w), 1458 (m), 1357 (s), 1292 (w), 1251 (m), 1206 (s), 1144 (w), 1110 (m), 1050 (m), 1010 (w), 986 (m), 948 (w), 919 (w), 892 (w), 873 (w), 802 (m), 724 (m), 678 (w), 652 (w), 584 (w), 545 (w), 463 (w) cm<sup>-1</sup>.

**D.4.1.25 (1aR,11bR)-1a-ethyl-11b-(hydroxymethyl)-4,6,9-trimethoxy-1a,2,3,11b-tetrahydrotetraceno[1,2-b]oxiren-10-yl acetate (187)**



allylic alcohol <b>215</b> [436.50]	1.13 mmol	1.00 eq	495 mg
Ti(OiPr) <sub>4</sub> [284.27; $\rho$ 0.96]	1.13 mmol	1.00 eq	0.33 mL
(-)-DET [206.19; $\rho$ 1.20]	1.37 mmol	1.50 eq	0.24 mL
<i>t</i> BuOOH [5.5 M in decane]	2.26 mmol	2.00 eq	0.41 mL

At -20 °C (-)-DET (0.24 mL, 1.37 mmol, 1.50 eq) and 4 Å MS were suspended in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and Ti(OiPr)<sub>4</sub> (0.33 mL, 1.13 mmol, 1.00 eq) was added. After 15 min at -20 °C *t*BuOOH (0.41 mL, 2.26 mmol, 2.00 eq) was added, the reaction was stirred for further 15 min and then cooled to -40 °C. Allylic alcohol **215** (495 mg, 1.13 mmol, 1.00 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL)

was added and the reaction mixture was stirred at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 22 h. The solution was then added to solution of  $\text{Fe}_2\text{SO}_4$  and citric acid in  $\text{H}_2\text{O}$  (3.30 g/1.10 g/10.0 mL) at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and stirred for 15 min. The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 20 mL), the combined organic layers were washed with NaOH (aq, 1 M) and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 1:3 to 1:5) to obtain epoxide **187** (420 mg, 0.93 mmol, 82%, 93% ee) as yellow foam.

**TLC:**  $R_f = 0.19$  (*n*-pentane/MTBE 1:2).

**$^1\text{H}$ -NMR:** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 8.92$  (s, 1H, 5-H), 8.26 (s, 1H, 11-H), 6.67 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz, 2-H), 6.62 (d, 1H,  $J=8.3$  Hz, 3-H), 4.43 (m, 1H, 13-H), 4.37 (m, 1H, 13-H), 4.03 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (s, 3H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (s, 3H, 1- $\text{OCH}_3$ ), 3.26-3.17 (m, 1H, 7-H), 2.75 (dt, 1H,  $J=15.6$  Hz,  $J=5.9$  Hz, 7-H), 2.55 (s, 3H, OAc), 2.29 (dd, 1H,  $J=15.4$  Hz,  $J=4.6$  Hz, 8-H), 2.09-2.00 (m, 1H, 15-H), 1.99-1.79 (m, 3H, 8-H, 15-H, OH), 1.11 (t, 3H,  $J=7.8$  Hz, 16-H) ppm.

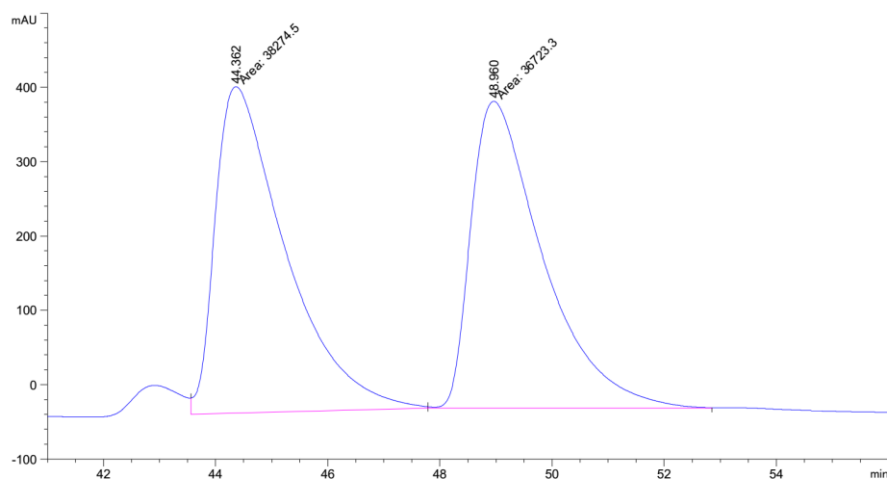
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 170.2$  ( $\text{OCCH}_3$ )<sup>a</sup>, 152.7 (6-C), 149.9 (4-C), 149.2 (1-C), 142.4 (12-C), 133.6 (10a-C), 127.1 (4a-C), 126.3 (5a-C), 126.0 (6a-C), 124.9 (11a-C), 117.8 (11-C), 117.7 (12a-C), 113.4 (5-C), 104.3 (2-C), 101.8 (3-C), 70.3 (9-C) <sup>a</sup>, 63.8 (10-C) <sup>a</sup>, 61.8 (13-C, 6- $\text{OCH}_3$ ), 56.6 (1- $\text{OCH}_3$ ), 55.9 (4- $\text{OCH}_3$ ), 26.4 (15-C), 26.2 (8-C), 21.1 ( $\text{OCCH}_3$ ), 19.0 (7-C), 10.0 (16-C) ppm.

<sup>a</sup> These signals were determined by HMBC correlation.

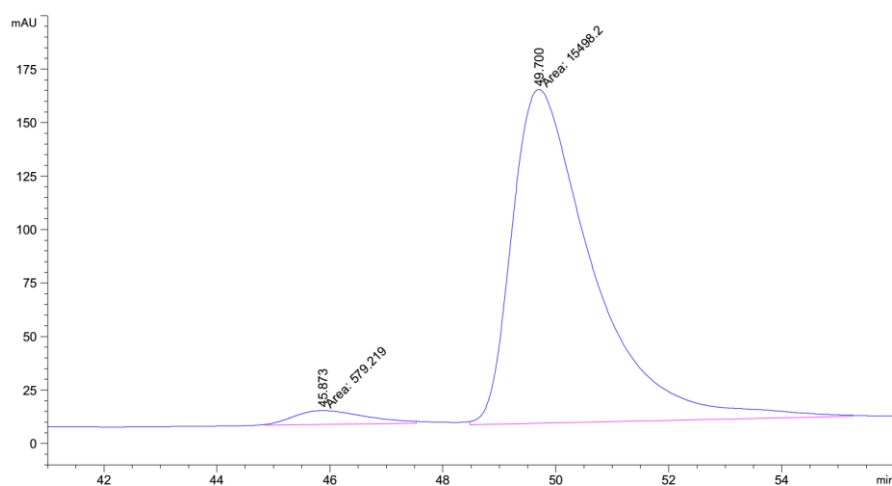
**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{H}$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ : 453.1908, found 453.1901.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu} = 3468$  (w), 2937 (m), 2835 (w), 1767 (m), 1626 (m), 1578 (w), 1536 (w), 1460 (s), 1433 (w), 1359 (s), 1307 (w), 1287 (w), 1253 (m), 1203 (s), 1149 (w), 1109 (m), 1049 (s), 991 (w), 953 (w), 912 (m), 833 (w), 803 (m), 729 (s), 647 (w), 588 (w), 542 (w), 500 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]$ :**  $-57$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ).



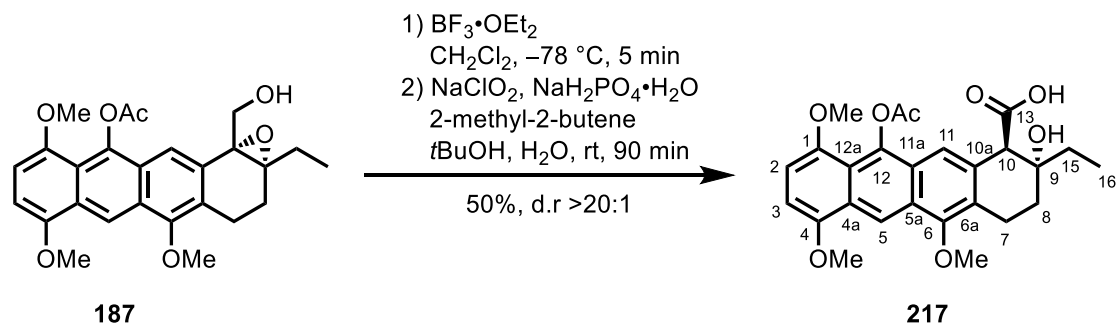
Compound	Ret. Time	Area%
(S)- <b>10</b>	44.4	51.0
(R)- <b>10</b>	49.0	49.0



Compound	Ret. Time	Area%
(S)- <b>10</b>	45.9	3.6
(R)- <b>10</b>	49.7	96.4

HPLC conditions for the determination of the *ee* of **187**: CHIRALPAK IC<sup>®</sup> (Diacel Chemical Industries) column; *n*-hexane/THF 90:10 to 83:17 over 60 min, flow 0.7 mL/min,  $\vartheta$ =25 °C.

**D.4.1.26 (1R,2R)-11-acetoxy-2-ethyl-2-hydroxy-5,7,10-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-1-carboxylic acid (217)**



epoxide <b>187</b> [452.50]	0.16 mmol	1.00 eq	71 mg
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ [141.93; $\rho$ 1.12]	0.16 mmol	1.00 eq	20 $\mu\text{L}$
$\text{NaClO}_2$ [90.44, 80%]	0.32 mmol	2.00 eq	36 mg
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [137.90]	0.80 mmol	5.00 eq	110 mg
2-methyl-2-butene [30.13, $\rho$ 0.66]	1.28 mmol	8.00 eq	58 $\mu\text{L}$

Epoxide **187** (71mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (20  $\mu\text{L}$ , 0.16 mmol, 1.00 eq) was added at  $-78^\circ\text{C}$ . After 5 min the reaction was quenched by adding  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Due to the instability of the aldehyde **216** the product was directly used in the next step.

Crude aldehyde **216** (0.16 mmol, 1.00 eq) and 2-methyl-2-buten (58  $\mu\text{L}$ , 1.28 mmol, 8.00 eq) were dissolved in  $t\text{BuOH}$  (0.75 mL) and THF (0.75 mL). A solution of  $\text{NaClO}_2$  (36 mg, 0.32 mmol, 2.00 eq) and  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (110 mg, 0.80 mmol, 5.00 eq) in  $\text{H}_2\text{O}$  (0.75 mL) was added at rt. The reaction was quenched after 1 h by adding sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -solution (2 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 5 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography ( $n$ -pentane/MTBE 1:3; 0.5% AcOH) to obtain acid **217** (35 mg, 0.08 mmol, 50%) as yellow foam.

**TLC:**  $R_f = 0.23$  ( $n$ -pentane/MTBE 1:10).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ;  $\delta$  = 12.4 (brs, 1H, COOH), 8.74 (s, 1H, 5-H), 7.62 (s, 1H, 11-H), 6.78 (s, 2H, 2-H, 3-H), 4.48 (brs, 1H, OH), 4.01 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 1H, 10-H), 3.88 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.08 (dd, 1H,

$J=17.7$  Hz,  $J=6.7$  Hz, 7-H), 3.00-2.93 (m, 1H, 7-H), 2.49 (s, 3H, OAc)<sup>a</sup>, 2.25-2.16 (m, 1H, 8-H), 1.83-1.79 (m, 1H, 8-H), 1.70-1.65 (m, 1H, 15-H), 1.57-1.51 (m, 1H, 15-H), 1.03 (t, 3H,  $J=7.8$  Hz, 16-H) ppm.

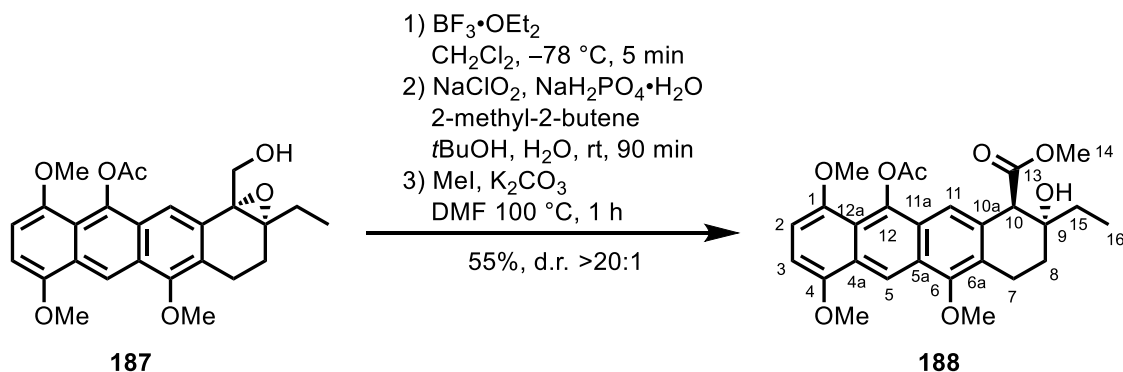
<sup>a</sup> This signal was determined by HMBC correlation.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, DMSO- $d_6$ ;  $\delta$  = 173.5 (13-C), 169.7 (OCCH<sub>3</sub>), 152.2 (6-C), 148.7 (4-C), 148.4 (1-C), 141.4 (12-C), 135.7 (10a-C), 126.5 (6a-C), 125.4 (4a-C), 125.1 (5a-C), 124.4 (11a-C), 116.8 (12a-C), 116.6 (11-C), 111.7 (5-C), 104.3 (2-C), 101.9 (3-C), 69.8 (9-C), 60.4 (6-OCH<sub>3</sub>), 56.3 (1-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (4-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (10-C), 32.7 (15-C), 28.1 (8-C), 20.8 (OCCH<sub>3</sub>), 19.7 (7-C), 7.0 (16-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>Na [M-Na]<sup>+</sup>: 491.1676, found 491.1678.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3531 (w), 2967 (w), 2938 (w), 2836 (w), 1742 (m), 1692 (s), 1624 (w), 1576 (w), 1534 (w), 1453 (m), 1421 (w), 1359 (s), 1305 (w), 1251 (w), 1221 (s), 1188 (w), 1159 (w), 1127 (w), 1103 (m), 1046 (s), 1015 (w), 985 (w), 941 (m), 892 (w), 863 (w), 795 (m), 715 (m), 616 (w), 587 (w), 550 (w), 501 (w), 483 (w), 427 (w) cm<sup>-1</sup>.

**D.4.1.27 methyl (1R,2R)-11-acetoxy-2-ethyl-2-hydroxy-5,7,10-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrotetracene-1-carboxylate (188)**



epoxide <b>188</b> [452.50]	0.80 mmol	1.00 eq	364 mg
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ [141.93; $\rho$ 1.12]	0.80 mmol	1.00 eq	0.11 mL
$\text{NaClO}_2$ [90.44, 80%]	1.60 mmol	2.00 eq	181 mg
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [137.90]	4.00 mmol	5.00 eq	552 mg
2-methyl-2-butene [30.13, $\rho$ 0.66]	6.40 mmol	8.00 eq	0.68 mL
methyl iodide [141.98; $\rho$ 2.28]	8.00 mmol	10.0 eq	0.50 mL
$\text{K}_2\text{CO}_3$ [138.20]	8.00 mmol	10.0 eq	1.11 g

Epoxide **188** (364 mg, 0.80 mmol, 1.00 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) and  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.11 mL, 0.80 mmol, 1.00 eq) was added at  $-78^\circ\text{C}$ . After 5 min the reaction was quenched by adding sat. ammonium chloride solution (10 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The aqueous layer was extracted with MTBE (3x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. Due to the instability of the aldehyde **216** the product was directly used in the next step.

Crude aldehyde **216** (0.80 mmol, 1.00 eq) and 2-methyl-2-buten (0.68 mL, 6.40 mmol, 8.00 eq) were dissolved in  $t\text{BuOH}$  (3 mL) and THF (3.00 mL). A solution of  $\text{NaClO}_2$  (181 mg, 1.60 mmol, 2.00 eq) and  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (552 mg, 4.00 mmol, 5.00 eq) in  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) was added at rt. The reaction was quenched after 1 h by adding sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -solution (2 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure.

Crude acid **217** (0.80 mmol, 1.00 eq),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.11 g, 8.00 mmol, 10.0 eq) and methyl iodide (0.50 mL, 8.00 mmol, 10.0 eq) were heated in DMF (8 mL) at  $100^\circ\text{C}$  for 1 h. The reaction was cooled to rt, quenched by adding  $\text{HCl}$  (aq, 2 M, 10 mL). The aqueous layer was extracted with

MTBE (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 1:2) to obtain ester **188** (211 mg, 0.44 mmol, 55%) as yellow foam.

**TLC:**  $R_f = 0.31$  (*n*-pentane/MTBE 1:2).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 8.91$  (s, 1H, 5-H), 7.69 (s, 1H, 11-H), 6.63 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, 2-H), 6.58 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz, 3-H), 4.10 (s, 1H, 10-H), 4.03 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (s, 3H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (s, 3H, 1- $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s, 3H, 14-H), 3.30-3.22 (dd, 1H,  $J=17.7$  Hz,  $J=6.7$  Hz, 7-H), 3.13-3.02 (m, 1H, 7-H), 2.52 (s, 3H, OAc), 2.45-2.35 (m, 1H, 8-H), 1.96-1.91 (m, 1H, 8-H), 1.78-1.71 (m, 1H, 15-H), 1.69-1.61 (m, 1H, 15-H), 1.26 (brs, 1H, OH), 1.10 (t, 3H,  $J=7.8$  Hz, 16-H) ppm.

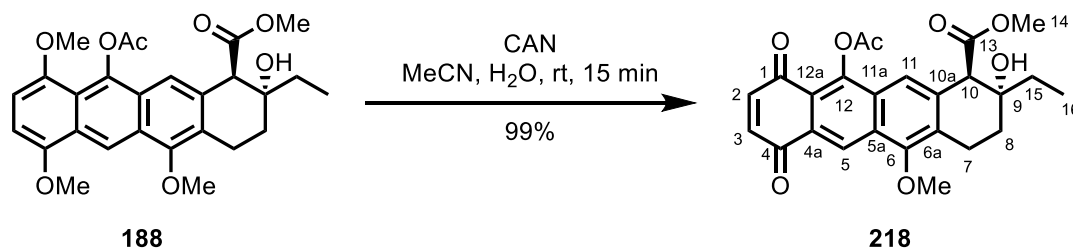
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 172.5$  (13-C), 170.1 ( $\text{OCCH}_3$ ), 153.7 (6-C), 150.0 (4-C), 149.0 (1-C), 141.8 (12-C), 133.0 (10a-C), 126.6 (4a-C), 126.2 (6a-C), 125.3 (11a-C), 125.2 (5a-C), 118.6 (11-C), 117.6 (12a-C), 113.6 (5-C), 104.3 (2-C), 101.5 (3-C), 72.2 (9-C), 61.2 (6- $\text{OCH}_3$ ), 56.5 (10-C, 1- $\text{OCH}_3$ ), 55.9 (4- $\text{OCH}_3$ ), 52.3 (14-C), 32.8 (15-C), 29.4 (8-C), 21.2 ( $\text{OCCH}_3$ ), 20.0 (7-C), 7.1 (16-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{Na}$   $[\text{M-Na}]^+$ : 505.1833, found 505.1834.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu} = 3412$  (w), 2936 (w), 2838 (w), 1766 (w), 1730 (m), 1661 (s), 1625 (w), 1575 (w), 1532 (w), 1497 (w), 1457 (m), 1433 (w), 1410 (w), 1386 (w), 1357 (m), 1317 (w), 1254 (m), 1204 (m), 1154 (w), 1093 (m), 1045 (s), 1020 (w), 990 (w), 947 (w), 893 (w), 864 (w), 805 (w), 727 (m), 660 (m), 619 (w), 585 (w), 547 (w), 501 (w), 480 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]$ :** +50 (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

**D.4.1.28 methyl (1R,2R)-11-acetoxy-2-ethyl-2-hydroxy-5-methoxy-7,10-dioxo-1,2,3,4,7,10-hexahydrotetracene-1-carboxylate (218)**



ester <b>188</b> [482.53]	0.14 mmol	1.00 eq	66 mg
CAN [548.26]	0.28 mmol	2.00 eq	165 mg

Ester **188** (66 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq) was dissolved in MeCN (1.4 mL) and a solution of CAN (165 mg, 0.28 mmol, 2.00 eq) in H<sub>2</sub>O (1.40 mL) was added at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 15 min and then diluted with H<sub>2</sub>O (2.00 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to obtain quinone **218** (65 mg, 0.14 mmol, 99%) as red foam.

**TLC:**  $R_f$  = 0.31 (*n*-pentane/MTBE 1:2).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 8.76 (s, 1H, 5-H), 7.74 (s, 1H, 11-H), 7.01 (d, 1H,  $J$ =10.5 Hz, 2-H), 6.91 (d, 1H,  $J$ =10.5 Hz, 3-H), 4.08 (s, 1H, 10-H), 4.00 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, 14-H), 3.37-3.20 (m, 1H, 7-H), 3.11-3.04 (m, 1H, 7-H), 2.60 (s, 3H, OAc), 2.41-2.34 (m, 1H, 8-H), 1.97-1.92 (m, 1H, 8-H), 1.77-1.71 (m, 1H, 15-H), 1.68-1.60 (m, 1H, 15-H), 1.26 (brs, 1H, OH), 1.10 (t, 3H,  $J$ =7.8 Hz, 16-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 184.2 (4-C), 183.6 (1-C), 171.9 (13-C), 169.0 (OCCH<sub>3</sub>), 156.0 (6-C), 148.0 (12-C), 141.4 (3-C), 138.9 (2-C), 137.9 (10a-C), 131.2 (6a-C), 129.7 (11a-C), 129.5 (5a-C), 128.4 (4a-C), 121.8 (5-C), 120.6 (11-C), 117.9 (12a-C), 71.9 (9-C), 62.1 (6-OCH<sub>3</sub>), 55.3 (10-C), 52.6 (14-C), 32.9 (15-C), 29.0 (8-C), 21.5 (OCCH<sub>3</sub>), 20.2 (7-C), 7.1 (16-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>Na [M-Na]<sup>+</sup>: 475.1363, found 475.1363.

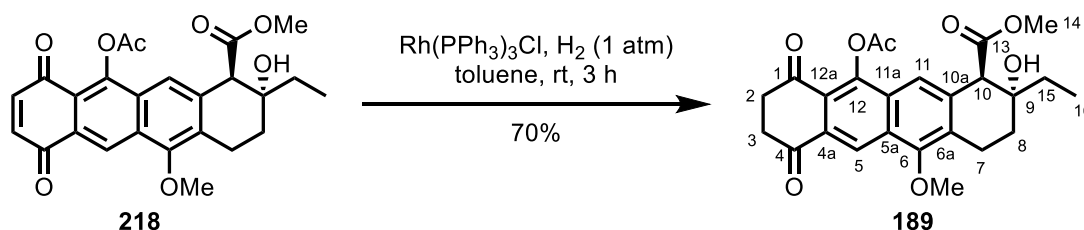
**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3498 (w), 2939 (w), 1775 (w), 1731 (m), 1667 (s), 1607 (m), 1583 (w), 1560 (w), 1484 (w), 1422 (m), 1366 (w), 1315 (w), 1282 (m), 1165 (s),



1123 (w), 1080 (w), 1042 (m), 1017 (w), 986 (w), 942 (m), 865 (w), 850 (m),  
806 (w), 767 (w), 747 (w), 725 (w), 574 (w), 487 (w), 467 (w), 442 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

[ $\alpha$ ]: +62 (c 0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).

**D.4.1.29 methyl (1R,2R)-11-acetoxy-2-ethyl-2-hydroxy-5-methoxy-7,10-dioxo-  
1,2,3,4,7,8,9,10-octahydrotetracene-1-carboxylate (189)**



quinone <b>218</b> [451.46]	91 $\mu\text{mol}$	1.00 eq	41 mg
catalyst [925.22]	9 $\mu\text{mol}$	0.10 eq	9 mg

Quinone **218** (41 mg, 91  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) and catalyst (9 mg, 9  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq) were dissolved in toluene (1 mL). The solution was purged with  $\text{H}_2$  (balloon) and stirred at rt for 3 h. The mixture was filtered over Celite and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 1:2) to obtain diketone **189** (29 mg, 64  $\mu\text{mol}$ , 70%) as light yellow foam.

**TLC:**  $R_f$  = 0.25 (*n*-pentane/MTBE 1:2).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 8.73 (s, 1H, 5-H), 7.71 (s, 1H, 11-H), 4.08 (s, 1H, 10-H), 3.98 (s, 3H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s, 3H, 14-H), 3.27-3.20 (m, 1H, 7-H), 3.15-3.03 (m, 5H, 7-H, 2-H, 3-H), 2.56 (s, 3H, OAc), 2.40-2.34 (m, 1H, 8-H), 1.96-1.92 (m, 1H, 8-H), 1.77-1.70 (m, 1H, 15-H), 1.68-1.60 (m, 1H, 15-H), 1.54 (s, 1H, OH), 1.09 (t, 3H,  $J$ =7.8 Hz, 16-H) ppm.

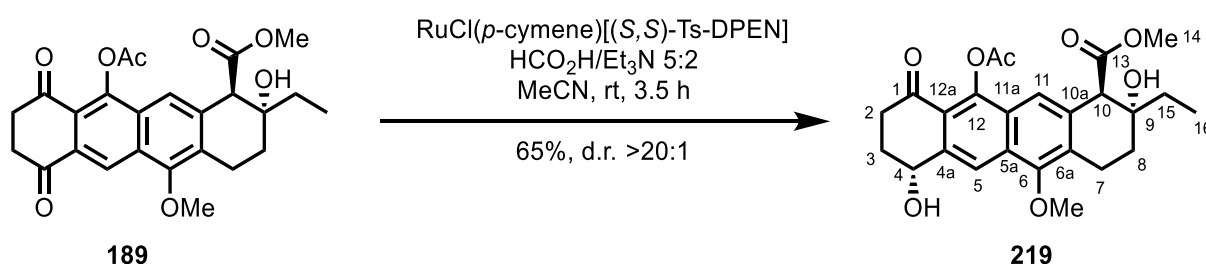
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 195.3 (4-C), 194.9 (1-C), 171.9 (13-C), 169.5 ( $\text{OCCH}_3$ ), 155.7 (6-C), 146.9 (12-C), 137.6 (10a-C), 131.4 (6a-C), 131.1 (5a-C), 129.7 (11a-C), 129.7 (4a-C), 121.3 (5-C), 120.8 (12a-C), 120.2 (11-C), 71.9 (9-C), 61.9 (6- $\text{OCH}_3$ ), 56.2 (10-C), 52.5 (14-C), 39.3 (3-C), 37.6 (2-C), 32.8 (15-C), 29.0 (8-C), 21.3 ( $\text{OCCH}_3$ ), 20.2 (7-C), 6.9 (16-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI $^+$ ):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{H}$   $[\text{M-H}]^+$ : 453.1555, found 453.1558.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3493 (w), 2941 (w), 1774 (w), 1732 (w), 1694 (s), 1613 (w), 1581 (w), 1483 (w), 1450 (w), 1415 (m), 1366 (w), 1314 (w), 1271 (m), 1187 (s), 1167 (w), 1122 (w), 1064 (w), 1044 (m), 1011 (w), 984 (w), 944 (w), 865 (w), 794 (w), 761 (w), 695 (w), 603 (w), 579 (w), 479 (w), 420 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**[ $\alpha$ ]:** +63 (c 0.8,  $\text{CHCl}_3$ ).

**D.4.1.30 methyl (1R,2R,7R)-11-acetoxy-2-ethyl-2,7-dihydroxy-5-methoxy-10-oxo-1,2,3,4,7,8,9,10-octahydrotetracene-1-carboxylate (219)**



diketone <b>189</b> [454.18]	40 $\mu\text{mol}$	1.00 eq	18 mg
catalyst [636.21]	4 $\mu\text{mol}$	0.10 eq	3 mg
$\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ [5/2; 86.50; $\rho$ 1.04]	300 $\mu\text{mol}$	7.50 eq	25 $\mu\text{L}$

Diketone **189** (18 mg, 40  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) and catalyst (3 mg, 4  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq) were dissolved in MeCN (0.4 mL) and at 0° C  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$  (25  $\mu\text{L}$ , 300  $\mu\text{mol}$ , 7.50 eq) was added. The reaction was quenched after 3.5 h by adding  $\text{H}_2\text{O}$  (1.00 mL) at 0 °C. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 1:4 to 1:10) to obtain alcohol **219** (12 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 65%) as light yellow foam.

**TLC:**  $R_f$  = 0.22 (*n*-pentane/MTBE 1:2).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 8.09 (s, 1H, 5-H), 7.67 (s, 1H, 11-H), 5.11-5.08 (m, 1H, 4-H), 4.05 (s, 1H, 10-H), 3.94 (s, 3H, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s, 3H, 14-H), 3.25-3.19 (m, 1H, 7-H), 3.07-3.2.95 (m, 2H, 7-H, 2-H), 2.66-2.60 (m, 1H, 2-H), 2.55 (s, 3H, OAc), 2.40-2.34 (m, 2H, 3-H, 8-H), 2.26-2.21 (m, 1H, 3-H), 2.01 (d, 1H,

$J=5.2$  Hz, 4-*OH*), 1.95-1.91 (m, 1H, 8-H), 1.77-1.69 (m, 1H, 15-H), 1.67-1.59 (m, 1H, 15-H), 1.47 (s, 1H, 9-*OH*), 1.09 (t, 3H,  $J=7.8$  Hz, 16-H) ppm.

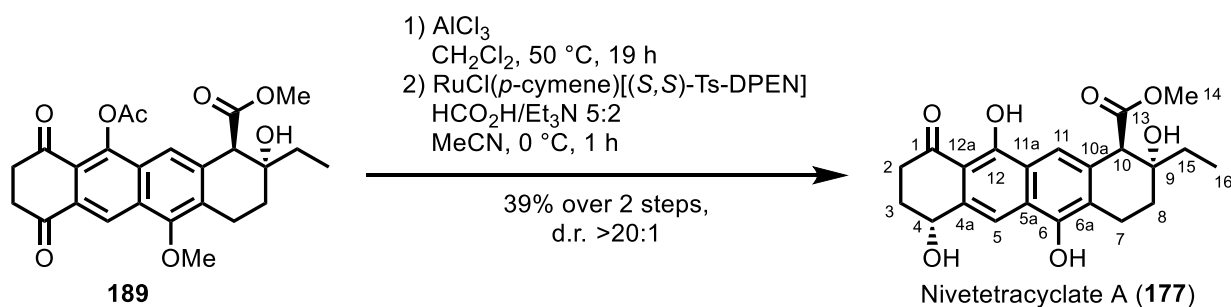
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  = 196.3 (1-C), 172.2 (13-C), 169.6 ( $\text{OCCH}_3$ ), 153.4 (6-C), 147.8 (12-C), 140.8 (4a-C), 134.0 (10a-C), 130.3 (6a-C), 130.2 (5a-C), 127.0 (11a-C), 120.2 (11-C), 118.8 (12a-C), 117.6 (5-C), 71.8 (9-C), 68.7 (4-C), 61.1 (6- $\text{OCH}_3$ ), 55.8 (10-C), 52.3 (14-C), 36.0 (2-C), 32.7 (15-C), 30.8 (3-C), 28.9 (8-C), 21.3 ( $\text{OCCH}_3$ ), 20.0 (7-C), 6.9 (16-C) ppm.

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_8\text{Na}$   $[\text{M}-\text{Na}]^+$ : 479.1676, found 479.1677.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 3459 (w), 2928 (m), 2855 (w), 1771 (w), 1733 (m), 1683 (w), 1622 (w), 1592 (w), 1483 (w), 1451 (w), 1432 (w), 1367 (w), 1321 (w), 1257 (w), 1229 (w), 1192 (s), 1161 (w), 1123 (w), 1045 (m), 986 (w), 945 (w), 909 (m), 869 (w), 732 (s), 648 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]$ :** +84 (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

## D.4.1.31 Nivetetracyclat A



diketone <b>189</b> [454.18]	11 $\mu\text{mol}$	1.00 eq	5 mg
$\text{AlCl}_3$ [133.34]	55 $\mu\text{mol}$	5.00 eq	7 mg
catalyst [636.21]	1 $\mu\text{mol}$	0.10 eq	1 mg
$\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ [5/2; 86.50; $\rho$ 1.04]	83 $\mu\text{mol}$	7.50 eq	7 $\mu\text{L}$

Diketone (5 mg, 11  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) and  $\text{AlCl}_3$  (7 mg, 55  $\mu\text{mol}$ , 5.00 eq) were dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) and heated for 19 h at 50 °C. The reaction was allowed to cool to rt and quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$ -solution (1 mL). The aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 2 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered over silica (MTBE/*n*-pentane 2:1) and used directly in the next step.

Crude deprotected diketone (11  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq) and catalyst (1 mg, 1.1  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq) were dissolved in MeCN (0.5 mL) and at 0 °C  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$  (5:2, 7  $\mu\text{L}$ , 83  $\mu\text{mol}$ , 7.50 eq) was added. After 1 h at 0 °C the reaction mixture was diluted with water (1 mL) and the aqueous phase was extracted with MTBE (3 x 1 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  30:1) to obtain Nivetetracyclate A (1.7 mg, 4.3  $\mu\text{mol}$ , 39%) as lightly yellow solid.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ; 14.19 (s, 1H, 12-OH), 9.21 (s, 1H, 6-OH), 7.74 (s, 1H, 5-H), 7.53 (s, 1H, 11-H), 5.59 (d, 1H,  $J=5.5$  Hz, 4-OH), 4.83 (m, 1H, 4-H), 3.91 (s, 1H, 10-H), 3.59 (s, 3H, 14-H), 2.95 (dd, 1H,  $J=18.0$  Hz,  $J=6.5$  Hz, 7-H), 2.85 (ddd, 1H,  $J=18.0$  Hz,  $J=6.7$  Hz,  $J=5.0$  Hz, 2-H), 2.78 (m, 1H, 7-H), 2.75 (m, 1H, 2-H), 2.20 (m, 1H, 3-H), 2.10 (m, 1H, 8-H), 2.02 (m, 1H, 3-H), 1.82 (dd, 1H,  $J=13.5$  Hz,  $J=6.8$  Hz, 8-H), 1.57 (dq, 1H,  $J=14.0$  Hz,  $J=7.4$  Hz, 15-H), 1.42 (dq, 1H,  $J=14.0$  Hz,  $J=7.4$  Hz, 15-H), 0.98 (t, 3H,  $J=7.4$  Hz, 16-H) ppm.

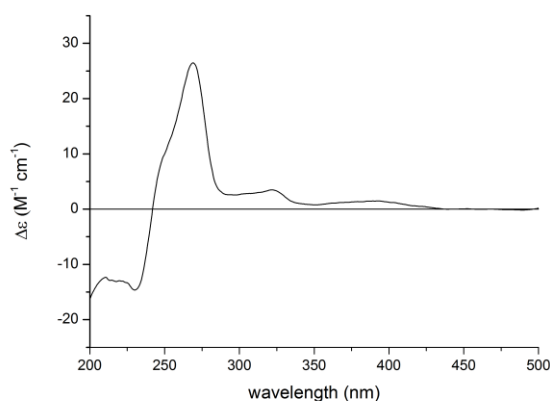
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ;  $\delta$  = 205.1 (1-C), 172.7 (13-C), 161.2 (12-C), 149.7 (6-C), 139.5 (4a-C), 133.0 (10a-C), 127.0 (5a-C), 124.5 (6a-C), 122.2 (11a-C), 114.8 (11-C), 109.7 (5-C), 109.2 (12a-C), 69.7 (9-C), 66.5 (4-C), 55.3 (10-C), 51.9 (14-C), 34.8 (2-C), 32.4 (15-C), 31.3 (3-C), 27.8 (8-C), 20.6 (7-C), 7.0 (16-C) ppm.

**TLC:**  $R_f$  = 0.15 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1).

**HR-MS:** (ESI+):  $m/z$  calc. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$   $[\text{M}-\text{Na}]^+$ : 423.1414, found 423.1411.

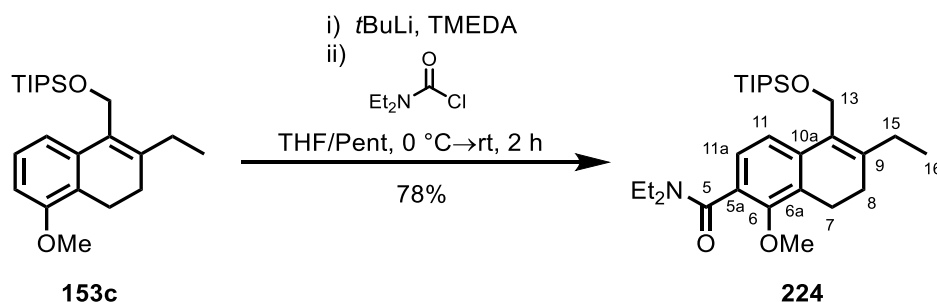
**$[\alpha]$ :** +44 (c 0.1, MeOH).

**CD:** (MeOH):  $\lambda$ , nm ( $\Delta\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) 229, (-16), 270 (+28), 299 (+3).



**Figure 3** - CD spectrum of Nivetetracyclat A (**117**) recorded in MeOH (1.3 mM).

## D.5 Experimenteller Teil - Nivetetracyclat B

D.5.1.1 *N,N*,6-triethyl-1-methoxy-5-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-7,8-dihydronaphthalene-2-carboxamide (**224**)

dihydronaphthalene <b>153c</b> [374.46]	2.67 mmol	1.00 eq	1.00 g
TMEDA [164.20, ρ 0.77]	2.67 mmol	1.00 eq	0.60 mL
<i>t</i> BuLi [1.7 M in <i>n</i> -pentane]	3.20 mmol	1.20 eq	1.90 mL
carbamoyl chloride [135.59, ρ 1.07]	8.01 mmol	3.00 eq	1.00 mL

Dihydronaphthalene **153c** (1.00 g, 2.67 mmol, 1.00 eq) and TMEDA (0.60 mL, 2.67 mmol, 1.00 eq) were dissolved in *n*-pentane (7.5 mL) and at 0 °C *t*BuLi (1.90 mL, 3.20 mmol, 1.20 eq) was added. After 1 h at 0 °C carbamoyl chloride (1.00 mL, 8.01 mmol, 3.00 eq) in THF (6 mL) was added at -78 °C and the reaction was allowed to warm to rt. The reaction was quenched after 2 h by adding H<sub>2</sub>O (10.0 mL), the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 3:1) to obtain amide **224** (909 mg, 2.08 mmol, 78%) as clear oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.22 (*n*-pentane/MTBE 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 7.38 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, 11a-H), 7.04 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, 11-H), 4.65 (d, 2H, *J* = 12.5 Hz, 13-H), 3.75 (s, 4H, OCH<sub>3</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.36 (brs, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.17 (brs, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.83 (brs, 1H, 7-H), 2.65 (brs, 1H, 7-H), 2.36 (q, 2H, *J* = 7.7 Hz, 15-H), 2.25 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, 8-H), 1.25 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.17-1.07 (m, 24H, TIPS, 16-H), 1.03 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

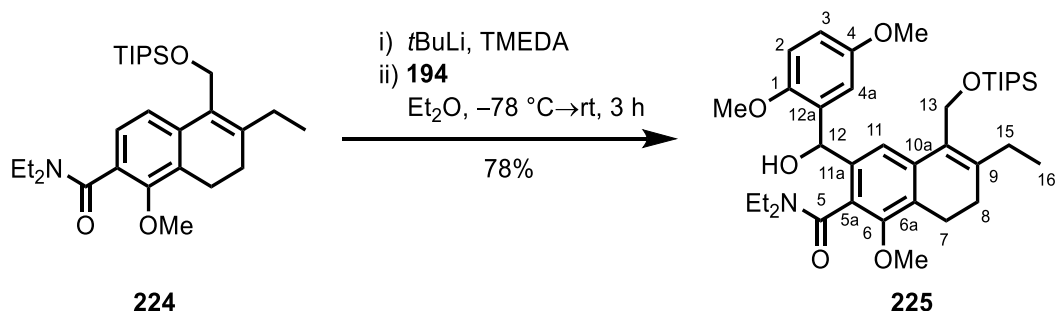
**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 164.4 (5-C), 152.2 (6-C), 143.0 (9-C), 138.3 (10a-C), 129.2 (5a-C), 129.0 (10-C), 128.6 (6a-C), 124.8 (11-C), 120.3 (11a-C), 61.8

(OCH<sub>3</sub>), 59.5 (13-C), 43.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.8 (8-C), 27.1 (15-C), 21.0 (7-C), 18.2 (CH<sub>3</sub>CH), 14.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.5 (16-C), 12.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.3 (SiCH) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>): m/z calc. for C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>SiH [M-H]<sup>+</sup>: 474.3398, found 474.3387.

**FT-IR:** (neat):  $\tilde{\nu}$  = 2962 (w), 2937 (w), 2865 (m), 1632 (s), 1602 (w), 1557 (w), 1459 (m), 1427 (w), 1378 (w), 1329 (w), 1314 (w), 1290 (m), 1237 (w), 1221 (m), 1144 (w), 1118 (w), 1080 (w), 1060 (s), 1011 (w), 920 (w), 881 (s), 824 (w), 806 (m), 763 (w), 681 (s), 656 (w), 460 (w) cm<sup>-1</sup>.

**D.5.1.2 3-((2,5-dimethoxyphenyl)(hydroxy)methyl)-N,N,6-triethyl-1-methoxy-5-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-7,8-dihydronaphthalene-2-carboxamide (225)**



amide <b>224</b> [437.72]	1.80 mol	1.00 eq	800 mg
TMEDA [164.20, ρ 0.77]	2.19 mmol	1.20 eq	0.47 mL
<i>t</i> BuLi [1.7 M in <i>n</i> -pentane]	2.19 mmol	1.20 eq	1.30 mL
benzaldehyde <b>194</b> [166.17]	2.19 mmol	1.20 eq	364 mg

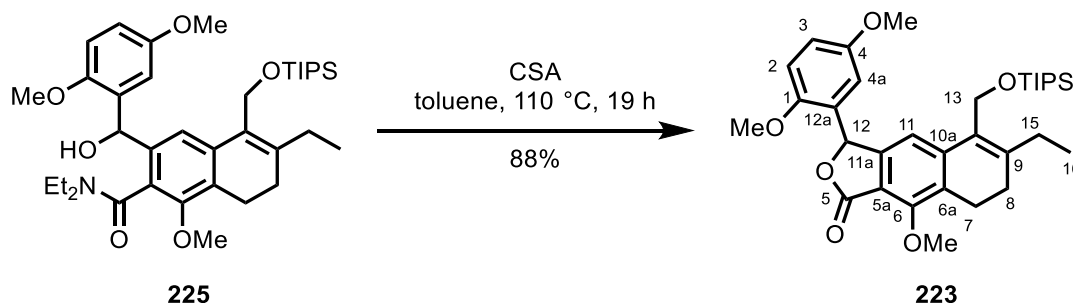
Amide **224** (800 mg, 1.80 mmol, 1.00 eq) and TMEDA (0.47 mL, 2.19 mmol, 1.20 eq) were dissolved in Et<sub>2</sub>O (7.20 mL) and at -78 °C *t*BuLi (1.30 mL, 2.19 mmol, 1.20 eq) was added. After 2 h at -78 °C benzaldehyde **194** (364 mg, 2.19 mmol, 1.20 eq) in Et<sub>2</sub>O (3 mL) was added at -78 °C and the reaction was allowed to warm to rt. The reaction was quenched after 3 h by adding H<sub>2</sub>O (10 mL), the aqueous layer was extracted with MTBE (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane/MTBE 3:1) to obtain amide **225** (1.08 g, 1.69 mmol, 94%) as clear oil.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.14 (*n*-pentane/MTBE 3:1).

- <sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 7.31 (d, 1H,  $J$ =2.9 Hz, 4a-H), 6.89 (s, 1H, 11-H), 6.77 (dd, 1H,  $J$ =9.0 Hz,  $J$ =2.9 Hz, 3-H), 6.73 (d, 1H,  $J$ =9.0 Hz, 2-H), 5.92 (d, 1H,  $J$ =2.4 Hz, 12-H), 4.44-4.38 (m, 3H, 13-H, OH), 3.88-3.82 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.47-3.39 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.36-3.29 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.27-3.20 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.82-2.76 (m, 1H, 7-H), 2.64-2.57 (m, 1H, 7-H), 2.40-2.25 (m, 2H, 15-H), 2.21 (t, 2H,  $J$ =8.3 Hz, 8-H), 1.29 (t, 3H,  $J$ =6.9 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.17-1.11 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05 (t, 3H,  $J$ =7.3 Hz, 16-H), 0.96-0.93 (m, 21H, TIPS) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 169.9 (5-C), 153.9 (4-C), 152.0 (6-C), 150.4 (1-C), 143.5 (9-C), 140.9 (11a-C), 138.4 (10a-C), 130.6 (12a-C), 129.4 (10-C), 128.3 (5a-C), 127.6 (6a-C), 117.9 (11-C), 113.7 (4a-C), 113.3 (3-C), 111.3 (2-C), 68.5 (12-C), 61.7 (6-OCH<sub>3</sub>), 59.0 (13-C), 55.7 (1-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>), 43.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.6 (8-C), 27.1 (15-C), 21.2 (7-C), 18.2 (CH<sub>3</sub>CH), 13.7 (16-C), 13.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.2 (SiCH) ppm.
- HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>37</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>6</sub>SiNa [M-Na]<sup>+</sup>: 662.3847, found 662.3867.
- FT-IR:** could not be obtained due to inseparable byproducts.



**D.5.1.3 3-(2,5-dimethoxyphenyl)-6-ethyl-9-methoxy-5-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-7,8-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one (223)**



amide <b>225</b> [639.95]	1.50 mmol	1.00 eq	980 mg
CSA [232.30]	0.15 mmol	0.10 eq	36 mg

Amide **225** (980 mg, 1.50 mmol, 1.00 eq) and CSA (36 mg, 0.15 mmol, 0.10 eq) were warmed to 110 °C in toluene (15 mL) for 19 h. The reaction mixture was allowed to warm to rt and quenched by adding sat. NaHCO<sub>3</sub>-solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to obtain lacton **223** (749 mg, 1.32 mmol, 88%) as clear oil.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.50 (*n*-pentane/MTBE 4:1).

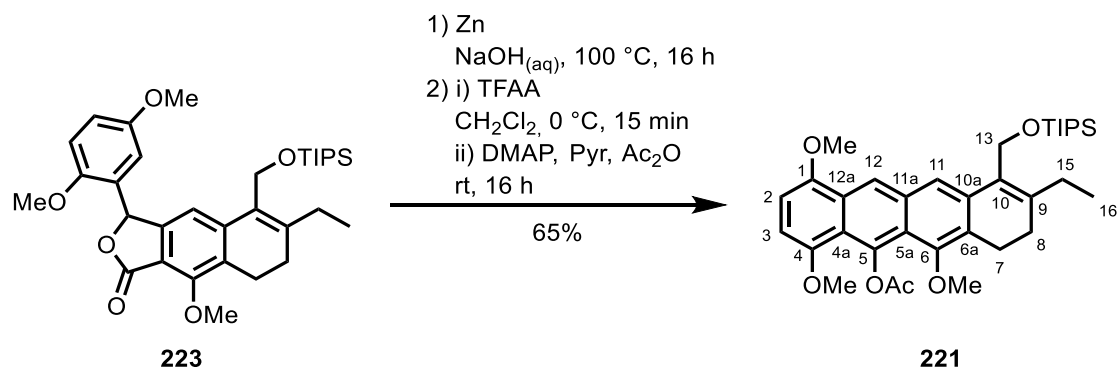
**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 7.25 (s, 1H, 11-H), 6.86 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, 2-H), 6.81 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, *J*=2.9 Hz, 3-H), 6.68 (s, 1H, 12-H), 6.58 (d, 1H, *J*=2.9 Hz, 4a-H), 4.58 (s, 2H, 13-H), 4.08 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 2.85-2.73 (m, 1H, 7-H), 2.37-2.30 (m, 2H, 15-H), 2.25 (t, 2H, *J*=8.3 Hz, 8-H), 1.08 (t, 3H, *J*=7.3 Hz, 16-H), 0.96-0.93 (m, 21H, TIPS) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 169.1 (5-C), 154.8 (6-C), 153.9 (4-C), 151.8 (1-C), 150.7 (11a-C), 146.8 (9-C), 144.4 (10a-C), 129.5 (10-C), 128.8 (6a-C), 126.4 (12a-C), 114.9 (3-C), 114.5 (5a-C), 113.8 (11-C), 113.6 (4a-C), 112.7 (2-C), 77.2 (12-C), 62.4 (6-OCH<sub>3</sub>), 59.3 (13-C), 56.5 (1-OCH<sub>3</sub>), 55.8 (4-OCH<sub>3</sub>), 27.9 (8-C), 27.3 (15-C), 20.5 (7-C), 18.1 (CH<sub>3</sub>CH), 13.4 (16-C), 12.1 (SiCH) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>): *m/z* calc. for C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>SiH [M-H]<sup>+</sup>: 567.3147, found 567.3137.

**FT-IR:** 2939 (m), 2891 (w), 2865 (w), 2837 (w), 1756 (s), 1603 (m), 1580 (w), 1500 (s), 1460 (m), 1422 (w), 1384 (w), 1362 (w), 1344 (w), 1318 (w), 1283 (w), 1251 (w), 1216 (m), 1179 (w), 1159 (w), 1104 (w), 1082 (w), 1045 (s), 1025 (w), 997 (w), 947 (w), 928 (w), 880 (m), 853 (w), 807 (m), 742 (w), 712 (w), 681 (m), 656 (w), 499 (w), 461 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**D.5.1.4 9-ethyl-1,4,6-trimethoxy-10-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-7,8-dihydrotetracen-5-yl acetate (**221**)**



lactone <b>223</b> [566.81]	0.23 mmol	1.00 eq	133 mg
zinc [65.38]	12.8 mmol	55.7 eq	837 mg

Lactone **223** (133 mg, 0.23 mmol, 1.00 eq) and zinc (837 mg, 12.8 mmol, 55.7 eq) were suspended in NaOH (aq, 1 M, 7.00 mL) and refluxed for 16 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt and quenched by adding HCl (aq, 2 M, 10 mL). After 30 min of stirring the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure to obtain acid **222** (112 mg, 0.20 mmol, 87%) as clear oil. The acid **222** was used in the next step without further purification.

acid <b>222</b> [568.83]	0.18 mmol	1.00 eq	100 mg
TFAA [210.03, p 1.49]	0.36 mmol	2.00 eq	49 $\mu\text{L}$
DMAP [122.17]	0.18 mmol	1.00 eq	22 mg

Acid **222** (100 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq), was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.6 mL) and TFAA (49  $\mu\text{L}$ , 0.36 mmol, 2.00 eq) was added at 0 °C. After 15 min at 0 °C the reaction mixture was concentrated under fine vacuum. After all volatiles were vaporized, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) was added and the resulting mixture concentrated under reduced pressure again. This washing procedure was repeated 3 times and then DMAP (22 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq), pyridine (1.8 mL) and

Ac<sub>2</sub>O (1.80 mL) were added. The reaction was stirred at rt for 16 h and then quenched by adding HCl (aq, 2 M, 5 mL). The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (*n*-pentane / MTBE 2:1) to obtain tetracycle **221** (78 mg, 0.13 mmol, 75%) as yellow foam.

**TLC:**  $R_f$  = 0.30 (*n*-pentane / MTBE 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 8.60 (s, 1H, 12-H), 8.00 (s, 1H, 11-H), 6.61 (d, 1H,  $J$ =8.2 Hz, 2-H), 6.56 (d, 1H,  $J$ =8.2 Hz, 3-H), 4.81 (d, 1H,  $J$ =11.5 Hz, 13-H), 4.78 (d, 1H,  $J$ =11.5 Hz, 13-H), 4.00 (s, 3H, 1-OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.16-3.10 (m, 1H, 7-H), 2.88-2.82 (m, 1H, 7-H), 2.49 (s, 3H, OAc), 2.46-2.39 (m, 2H, 15-H), 2.33 (t, 2H,  $J$ =7.3 Hz, 8-H), 1.25-1.11 (m, 24H, TIPS, 16-H) ppm.

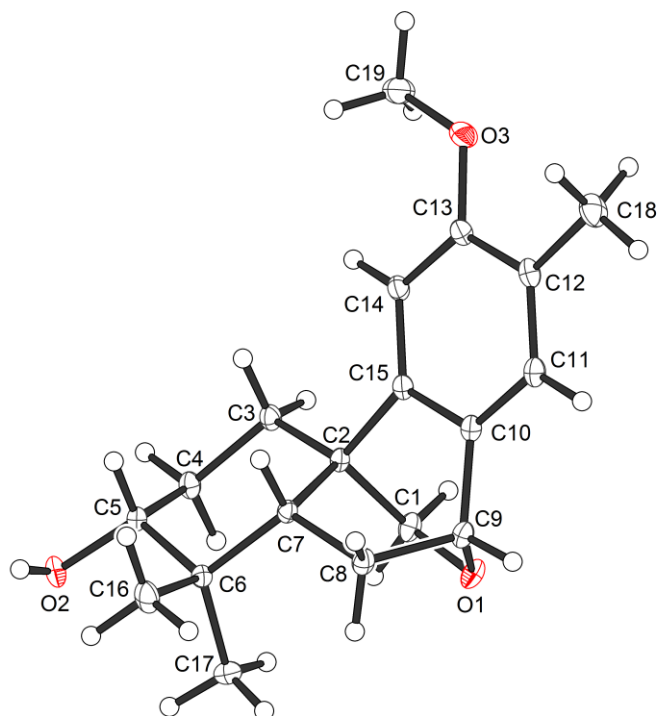
**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 170.6 (OCCH<sub>3</sub>), 150.1 (6-C), 149.8 (4-C), 149.4 (1-C), 144.7 (9-C), 140.6 (5-C), 135.0 (10a-C), 133.3 (5a-C), 129.3 (10-C), 127.9 (6a-C), 126.4 (4a-C), 119.8 (12-C), 119.7 (11-C), 119.0 (11a-C), 118.2 (12a-C), 104.0 (2-C), 101.4 (3-C), 61.6 (6-OCH<sub>3</sub>), 59.7 (13-C), 56.6 (4-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (1-OCH<sub>3</sub>), 28.2 (8-C), 27.4 (15-C), 22.1 (7-C), 21.2 (OCCH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>CH), 13.4 (16-C), 12.4 (SiCH) ppm.

**HR-MS:** (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calc. for C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>Si [M]<sup>+</sup>: 592.3215, found 592.3233.

**FT-IR:** 2937 (m), 2891 (w), 2864 (w), 1761 (m), 1669 (w), 1624 (w), 1570 (w), 1453 (m), 1432 (w), 1355 (m), 1310 (w), 1253 (m), 1213 (s), 1161 (w), 1132 (w), 1110 (w), 1050 (s), 989 (w), 918 (w), 881 (m), 797 (m), 730 (w), 677 (m), 654 (w) cm<sup>-1</sup>.

## D.6 Kristallographische Daten

### D.6.1 (+)-Elevenol (27)



#### Crystal data:

Habitus, colour

nugget, colourless

Crystal size

0.36 x 0.34 x 0.27 mm<sup>3</sup>

Crystal system

Monoclinic

Space group

P2<sub>1</sub>

Z = 2

Unit cell dimensions

a = 6.4963(3) Å

α = 90°.

b = 8.0481(6) Å

β = 95.746(2)°.

c = 15.5779(6) Å

γ = 90°.

Volume

810.37(8) Å<sup>3</sup>

Cell determination

9812 peaks with Theta 2.6 to 40.2°.

Empirical formula

C<sub>19</sub> H<sub>26</sub> O<sub>3</sub>

Moiety formula

C<sub>19</sub> H<sub>26</sub> O<sub>3</sub>

Formula weight

302.40

Density (calculated)

1.239 Mg/m<sup>3</sup>

Absorption coefficient

0.082 mm<sup>-1</sup>

F(000)

328

#### Data collection:

Diffractometer type

Bruker D8 QUEST area detector

Wavelength

0.71073 Å

Temperature

100(2) K

Theta range for data collection

2.628 to 40.250°.

Index ranges

-10 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 14, -27 ≤ l ≤ 27

Data collection software

APEX3 (Bruker AXS Inc., 2015)

Cell refinement software

SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)

Data reduction software	SAINT V8.35A (Bruker AXS Inc., 2015)
Solution and refinement:	
Reflections collected	36904
Independent reflections	9337 [R(int) = 0.0284]
Completeness to $\theta = 25.242^\circ$	99.8 %
Observed reflections	8602 [I > 2(I)]
Reflections used for refinement	9337
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.98 and 0.91
Flack parameter (absolute struct.)	0.11(14) <sup>[139]</sup>
Largest diff. peak and hole	0.407 and -0.230 e.Å <sup>-3</sup>
Solution	Direct methods
Refinement	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Treatment of hydrogen atoms	CH calc., constr., OH located, isotr. ref
Programs used	XT V2014/1 (Bruker AXS Inc., 2014) SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014) DIAMOND (Crystal Impact) ShelXle (Hübschle, Sheldrick, Dittrich, 2011)
Data / restraints / parameters	9337 / 1 / 207
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.033
R index (all data)	wR2 = 0.0967
R index conventional [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0362

**E. Literatur**

- [1] *Chemistry, 1963-1970*, World Scientific, Singapore, River Edge, NJ, **1999**.
- [2] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.
- [3] M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325.
- [4] N. I. Marupudi, J. E. Han, K. W. Li, V. M. Renard, B. M. Tyler, H. Brem, *Expert Opin Drug Saf* **2007**, 6, 609.
- [5] K. V. Rao, *Pharmaceutical Research* **1993**, 10, 521.
- [6] R. N. Patel, *Annu. Rev. Microbiol.* **1998**, 52, 361.
- [7] R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599.
- [8] R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1597.
- [9] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, *Nature* **1994**, 367, 630.
- [10] a) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843; b) T. Doi, S. Fuse, S. Miyamoto, K. Nakai, D. Sasuga, T. Takahashi, *Chem. Asian. J.* **2006**, 1, 370; c) K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12980; d) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y.-i. Tani, M. Hasegawa et al., *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 121; e) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, C. Gräniche, J. B. Houze, J. Jänichen, D. Lee, D. G. Marquess et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2755; f) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2757.
- [11] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organic chemistry*, Oxford University Press, Oxford, New York, **2012**.
- [12] E. Breitmaier, *Terpene*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2005**.
- [13] M. A. González, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 684.

- [14] C. W. Brandt, L. G. Neubauer, *J. Chem. Soc.* **1939**, 1031.
- [15] M. Ono, M. Yamamoto, C. Masuoka, Y. Ito, M. Yamashita, T. Nohara, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1532.
- [16] a) C. Clarkson, W. E. Campbell, P. Smith, *Planta. Med.* **2003**, 69, 720; b) S. N. Ebrahimi, S. Zimmermann, J. Zaugg, M. Smiesko, R. Brun, M. Hamburger, *Planta. Med.* **2013**, 79, 150; c) V. Samoylenko, D. C. Dunbar, M. A. Gafur, S. I. Khan, S. A. Ross, J. S. Mossa, F. S. El-Feraly, B. L. Tekwani, J. Bosselaers, I. Muhammad, *Phytother Res* **2008**, 22, 1570.
- [17] a) M. Bispo de Jesus, W. F. Zambuzzi, R. R. Ruela de Sousa, C. Areche, A. C. Santos de Souza, H. Aoyama, G. Schmeda-Hirschmann, J. A. Rodríguez, A. R. Monteiro de Souza Brito, M. P. Peppelenbosch et al., *Biochimie* **2008**, 90, 843; b) M. Fronza, R. Murillo, S. Ślusarczyk, M. Adams, M. Hamburger, B. Heinzmann, S. Laufer, I. Merfort, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 4876; c) M. Iwamoto, T. Minami, H. Tokuda, H. Ohtsu, R. Tanaka, *Planta. Med.* **2003**, 69, 69; d) Z. Tayarani-Najaran, S. H. Mousavi, F. Tajfard, J. Asili, S. Soltani, M. Hatamipour, S. A. Emami, *Food. Chem. Toxicol.* **2013**, 57, 346.
- [18] G. Topcu, U. Kolak, M. Ozturk, M. Boga, S. Damla Hatipoglu, F. Bahadori, B. Culhaoglu, T. Dirmenci, *NPJ* **2013**, 3, 3.
- [19] W. P. Campbell, D. Todd, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 928.
- [20] a) H. Akita, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1567; b) I. S. Marcos, A. Beneitez, R. F. Moro, P. Basabe, D. Díez, J. G. Urones, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7773; c) M. A. González, D. Pérez-Guaita, *Tetrahedron* **2012**, 68, 9612.
- [21] F. E. King, T. J. King, J. G. Topliss, *J. Chem. Soc.* **1957**, 0, 573.
- [22] T. Matsumoto, S. Usui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 212.
- [23] a) A. San Feliciano, M. Gordaliza, M. A. Salinero, J. M. Miguel del Corral, *Planta. Med.* **1993**, 59, 485; b) R. Tanaka, H. Tokuda, Y. Ezaki, *Phytomedicine* **2008**, 15, 985; c) A. A. Tapia, M. D. Vallejo, S. C. Gouiric, G. E. Feresin, P. C. Rossomando, D. A. Bustos, *Phytochemistry* **1997**, 46, 131.
- [24] a) L. F. Fieser, W. P. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 159; b) E. R. Littmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 1419; c) J. W. Huffman, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3154; d) G. Stork, J. W. Schulenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 250.
- [25] K. Surendra, G. Rajendar, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 642.
- [26] C.-H. Chao, J.-C. Cheng, D.-Y. Shen, T.-S. Wu, *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 22.
- [27] a) E. V. Dehmlow, M. Guntenhöner, T. van Ree, *Phytochemistry* **1999**, 52, 1715; b) L.-S. Gan, C.-Q. Fan, S.-P. Yang, Y. Wu, L.-P. Lin, J. Ding, J.-M. Yue, *Org. Lett.* **2006**,

- 8, 2285; c) X.-K. Luo, J. Cai, Z.-Y. Yin, P. Luo, C.-J. Li, H. Ma, N. P. Seeram, Q. Gu, J. Xu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 991; d) H. Zhang, C.-R. Zhang, K.-K. Zhu, A.-H. Gao, C. Luo, J. Li, J.-M. Yue, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 120; e) B.-X. Zhao, Y. Wang, D.-M. Zhang, X.-J. Huang, L.-L. Bai, Y. Yan, J.-M. Chen, T.-B. Lu, Y.-T. Wang, Q.-W. Zhang et al., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3096; f) B.-X. Zhao, Y. Wang, D.-M. Zhang, R.-W. Jiang, G.-C. Wang, J.-M. Shi, X.-J. Huang, W.-M. Chen, C.-T. Che, W.-C. Ye, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3888.
- [28] R. Bartenschlager, T. Pietschmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 9739.
- [29] K.-H. Lan, Y.-W. Wang, W.-P. Lee, K.-L. Lan, S.-H. Tseng, L.-R. Hung, S.-H. Yen, H.-C. Lin, S.-D. Lee, *Liver. Int.* **2012**, *32*, 989.
- [30] L. Bo, N. Fan-Di, L. Zhong-Wen, Z. Hong-Jie, W. De-Zu, S. Han-Dong, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3815.
- [31] G. Xu, L.-Y. Peng, L. Lu, Z.-Y. Weng, Y. Zhao, X.-L. Li, Q.-S. Zhao, H.-D. Sun, *Planta. Med.* **2006**, *72*, 84.
- [32] C. H. Brieskorn, A. Fuchs, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 3034.
- [33] H. Linde, *Helv. Chim. Acta.* **1964**, *47*, 1234.
- [34] a) O. I. Aruoma, J. Spencer, R. Rossi, R. Aeschbach, A. Khan, N. Mahmood, A. Munoz, A. Murcia, J. Butler, B. Halliwell, *Food. Chem. Toxicol.* **1996**, *34*, 449; b) W. A. Bernardes, R. Lucarini, M. G. Tozatti, M. G. M. Souza, M. L. A. Silva, A. A. d. S. Filho, C. H. G. Martins, A. E. M. Crotti, P. M. Pauletti, M. Groppo et al., *Chem. Biodivers.* **2010**, *7*, 1835; c) D. Poeckel, C. Greiner, M. Verhoff, O. Rau, L. Tausch, C. Hörnig, D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, O. Werz, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 91; d) K. Singletary, C. MacDonald, M. Wallig, *Cancer Letters* **1996**, *104*, 43.
- [35] M. Tada, T. Ohkanda, J. Kurabe, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 27.
- [36] S. Lee, N. A. Beare, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8410.
- [37] W. A. Moradi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996.
- [38] G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 953.
- [39] M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958.
- [40] R. T. Larson, M. D. Clift, R. J. Thomson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2481.
- [41] G. Lange, M. Organ, *Synlett* **1991**, *31*, 665.
- [42] A. Michrowska, B. List, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 225.
- [43] D. H. Ryu, T. W. Lee, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992.
- [44] P. Liu, L. E. Sirois, P. H.-Y. Cheong, Z.-X. Yu, I. V. Hartung, H. Rieck, P. A. Wender, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10127.



- [45] a) W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, J. C. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4109; b) R. P. Short, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1892; c) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207; d) A. Yanagisawa, H. Nakashima, A. Ishiba, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723.
- [46] M. Uchida, S. Takamatsu, S. Arima, K. T. Miyamoto, S. Kitani, T. Nihira, H. Ikeda, T. Nagamitsu, *J. Antibiot. (Tokyo)* **2011**, *64*, 781.
- [47] Michel Fischer, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2015**.
- [48] D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1078.
- [49] D. L. Comins, J. D. Brown, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3730.
- [50] J. F. Bower, P. Szeto, T. Gallagher, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 143.
- [51] A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204.
- [52] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.
- [53] O. Diels, K. Alder, *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B* **1929**, *62*, 2081.
- [54] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *470*, 62.
- [55] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.
- [56] P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436.
- [57] E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.
- [58] E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650.
- [59] C. Ferroud, G. Revial, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3981.
- [60] X. Cheng, S. P. Waters, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4226.
- [61] A. R. Angeles, S. P. Waters, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13765.
- [62] D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. von Matt, S. J. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.
- [63] A. Saito, H. Yanai, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9439.
- [64] M. E. Jung, D. G. Ho, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 375.
- [65] M. E. Jung, D. A. Allen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 757.
- [66] a) P. Bernardelli, O. M. Moradei, D. Friedrich, J. Yang, F. Gallou, B. P. Dyck, R. W. Doskotch, T. Lange, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9021; b) S. Yao, S. Saaby, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2435; c) S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807.

- [67] G. Han, M. G. LaPorte, J. J. Folmer, K. M. Werner, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6293.
- [68] T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 1011.
- [69] M. Reetz, F. Kunisch, P. Heitmann, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4721.
- [70] J.-i. Matsuo, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109.
- [71] S. Kiyooka, Y. Kaneko, M. Komura, H. Matsuo, M. Nakano, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276.
- [72] M. C. Hillier, A. T. Price, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6037.
- [73] M. Kretschmer, M. Dieckmann, P. Li, S. Rudolph, D. Herkommer, J. Troendlin, D. Menche, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15993.
- [74] N. K. Rana, S. Selvakumar, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2089.
- [75] a) J. W. Cran, M. E. Krafft, K. A. Seibert, T. F. Haxell, J. A. Wright, C. Hirose, K. A. Abboud, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9922; b) E. C. Ashby, J. N. Argyropoulos, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3274.
- [76] I. Cota, F. Medina, J. E. Sueiras, D. Tichit, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 385.
- [77] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- [78] a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; b) T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826; c) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108; d) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874; e) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- [79] a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794; b) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
- [80] B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382.
- [81] M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108.
- [82] C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676.
- [83] M. Jørgensen, S. Lee, X. Liu, J. P. Wolkowski, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12557.
- [84] T. Hama, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1549.
- [85] N. Sakai, T. Moriya, T. Konakahara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5920.
- [86] G. A. Kraus, K. A. Frazier, B. D. Roth, M. J. Taschner, K. Neuenschwander, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2417.

- [87] M. Göhl, K. Seifert, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 6975.
- [88] A. Rosales, J. Munoz-Bascon, E. Roldan-Molina, N. Rivas-Bascon, N. M. Padial, R. Rodriguez-Maecker, I. Rodriguez-Garcia, J. E. Oltra, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1866.
- [89] Hanli Ruan, *Optical rotation of the isolated (-)-Przewalskin was measured in the group of Hanli Ruan*. E-Mail, **2018**.
- [90] B. M. Duggar, *Annals of the New York Academy of Sciences* **1948**, 51, 177.
- [91] M. O. Griffin, E. Fricovsky, G. Ceballos, F. Villarreal, *Am. J. Physiol. , Cell Physiol.* **2010**, 299, C539-48.
- [92] N. Joshi, *Arch Intern Med* **1997**, 157, 1421.
- [93] F. A. Hochstein, C. R. Stephens, L. H. Conover, P. P. Regna, R. Pasternack, P. N. Gordon, F. J. Pilgrim, K. J. Brunings, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5455.
- [94] T. F. McNamara, L. M. Golub, G. D'Angelo, N. S. Ramamurthy, *J. Dent. Res.* **1986**, 225.
- [95] J. H. Hash, M. Wishnick, P. A. Miller, *J. Biol. Chem.* **1964**, 239, 2070.
- [96] H. Muxfeldt, G. Hardtmann, F. Kathawala, E. Vedejs, J. B. Mooberry, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6534.
- [97] G. Minotti, P. Menna, E. Salvatorelli, G. Cairo, L. Gianni, *Pharmacol Rev* **2004**, 56, 185.
- [98] R. B. Weiss, *Semin. Oncol.* **1992**, 19, 670.
- [99] T. Oki, Y. Matszusawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitamura, S. Hori, A. Takamatsu, H. Umezawa, M. Ishizuka, H. Naganawa et al., *J. Antibiot.* **1975**, 28, 830.
- [100] L. Lothstein, M. Israel, T. W. Sweatman, *Drug. Resist. Updat.* **2001**, 4, 169.
- [101] a) J. G. Bauman, R. C. Hawley, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1569; b) F. M. Hauser, P. Hewawasam, Y. S. Rho, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5110; c) D. W. Jones, C. J. Lock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 25, 2747; d) G. A. Kraus, L. Chen, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5098.
- [102] J. P. Rizzi, A. S. Kende, *Tetrahedron* **1984**, 40, 4693.
- [103] A. S. Kende, J. P. Rizzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4247.
- [104] A. I. Meyers, K. Higashiyama, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4592.
- [105] A. I. Meyers, B. A. Barner, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 120.
- [106] F. A. Davis, A. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7671.
- [107] F. A. Davis, M. C. Weismiller, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3715.

- [108] C. Chen, X. Liu, W. M. Abdel-Mageed, H. Guo, W. Hou, M. Jaspars, L. Li, F. Xie, B. Ren, Q. Wang et al., *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5762.
- [109] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521.
- [110] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.
- [111] K. L. Platt, F. Oesch, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5321.
- [112] H. Wehlan, E. Jezek, N. Lebrasseur, G. Pavé, E. Roulland, A. J. P. White, J. N. Burrows, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8151.
- [113] H. G. Lee, J. Y. Ahn, A. S. Lee, M. D. Shair, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13058.
- [114] Robert Heinze, *Masterarbeit*, Philipps-Universität Marburg, **2015**.
- [115] M. E. Jung, A. van den Heuvel, A. G. Leach, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3375.
- [116] a) M. E. Jung, W. S. Lee, D. Sun, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 307; b) M. E. Jung, B. Hoffmann, B. Rausch, J.-M. Contreras, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3159; c) M. E. Jung, R. Marquez, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1669.
- [117] M. E. Jung, D. C. D'Amico, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12208.
- [118] K. Maruoka, M. Hasegawa, H. Yamamoto, K. Suzuki, M. Shimazaki, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3827.
- [119] T. J. Snape, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1823.
- [120] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2014**.
- [121] A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1180.
- [122] S. A. Jacques, S. Michaelis, B. Gebhardt, A. Blum, N. Lebrasseur, I. Larrosa, A. J. P. White, A. G. M. Barrett, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 107.
- [123] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [124] B. Vaz, M. Domínguez, R. Alvarez, A. R. de Lera, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1273.
- [125] Y. Yamano, M. V. Chary, A. Wada, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5310.
- [126] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136.
- [127] M. Kawasaki, F. Matsuda, S. Terashima, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5713.
- [128] M. Gerecke, R. Borer, A. Brossi, *Helv. Chim. Acta.* **1976**, *59*, 2551.
- [129] K. Krohn, H.-J. Köhle, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1987, 1037.
- [130] M. Node, K. Nishide, K. Fuji, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4275.
- [131] M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761.

- [132] P. R. Brooks, M. C. Wirtz, M. G. Vetelino, D. M. Rescek, G. F. Woodworth, B. P. Morgan, J. W. Coe, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9719.
- [133] P. F. King, S. G. Stroud, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1415.
- [134] a) R. E. Ireland, D. M. Walba, *Org. Synth.* **1977**, *56*, 44; b) A. S. Kende, J. P. Rizzi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1779.
- [135] K. Liu, A. Chougnet, W.-D. Woggon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5827.
- [136] R. J. Mills, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4386.
- [137] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [138] P. Västilä, I. M. Pastor, H. Adolfsson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2921.
- [139] S. Parsons, H. D. Flack, T. Wagner, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci., Cryst. Eng. Mater.* **2013**, *69*, 249.56